

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de las alteraciones endocrinas durante el uso de psicofármacos
en la infancia y adolescencia a partir de una base de datos prospectiva
en atención especializada del área VI**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gustavo Adolfo Centeno Soto

Directores

**Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles
Cristina Avendaño Solá**

Madrid, 2019

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**



**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES ENDOCRINAS DURANTE
EL USO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA
A PARTIR DE UNA BASE DE DATOS PROSPECTIVA
EN ATENCIÓN ESPECIALIZADA DEL ÁREA VI**

D. Gustavo Adolfo Centeno Soto

Madrid, 2018

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**



**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES ENDOCRINAS DURANTE
EL USO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA
A PARTIR DE UNA BASE DE DATOS PROSPECTIVA
EN ATENCIÓN ESPECIALIZADA DEL ÁREA VI**

Memoria presentada por

D. Gustavo Adolfo Centeno Soto

en el Departamento de Farmacología y toxicología para
optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Este trabajo ha sido desarrollado en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital
Universitario Puerta de Hierro Majadahonda bajo la dirección de

Prof. Dr. D. Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles
Prof. Dra. Dña. Cristina Avendaño Solá

Madrid, 2018

Mi más sincero agradecimiento al Profesor Fernando De Andrés Rodríguez Trelles y a la Doctora Cristina Avendaño Solá, directores de esta tesis, por su generosidad, sabiduría y acompañamiento en todo este proceso.

A la Doctora Belén Ruiz-Antorán, farmacóloga clínica e investigadora principal del Registro SENTIA, por su inmensa e inestimable ayuda, por su amistad, su sabiduría, generosidad y apoyo, sin el cual no hubiera sido posible el desarrollo de este proyecto.

A la Doctora Inmaculada Palanca, psiquiatra infantil e investigadora principal del proyecto SENTIA, por su generosidad y por permitir hacerme participe de este proyecto. Gracias a toda la unidad de psiquiatría infantil del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

A todos mis compañeros del servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. A Concepción Payares, por su ayuda. A Arantxa Sancho, por su amistad y su apoyo incondicional. A Isabel Salcedo y Rocio Layunta, enfermeras de la unidad, por su ayuda durante todos estos años, su paciencia, su amistad, su apoyo y su profesionalidad. A Silvia Paloma Rodríguez, por su amistad y su apoyo incondicional durante todo este tiempo.

A mi familia, que, a pesar de la distancia, me envían siempre su amor y cariño. A mi abuelita Amelia, por sus cuidados y su amor. A mi hermana Alba Rocío, por estar siempre presente.

A Diana, por su amor incondicional, por su compañía y su inestimable ayuda. Gracias por estar a mi lado inclusive en los momentos y situaciones más difíciles. No fue sencillo culminar con éxito este proyecto, sin embargo, siempre estuviste a mi lado. Me ayudaste hasta donde era posible e incluso más.

A mis padres, a quienes les debo todo lo que soy...a mi padre, por su nobleza, humildad y generosidad, a mi madre, por su esfuerzo, sacrificio y disciplina.

A todos mis amigos y compañeros que estuvieron siempre durante este largo proceso. Gracias por la paciencia y la amistad.

A los niños incluidos en el registro SENTIA y a sus familias, a quienes dedico este trabajo.

¡Gracias a todas y a todos!

Gustavo Adolfo Centeno Soto

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	11
SUMMARY	15
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 La enfermedad mental en niños y adolescentes.....	21
1.2 Epidemiología de los trastornos mentales en población infanto-juvenil.....	24
1.3 Uso de antipsicóticos en niños y adolescentes	26
1.3.1 Uso de AP en niños y adolescentes en España.....	33
1.3.2 Factores relacionados con el incremento de uso de AP en niños y adolescentes	34
1.4 Indicaciones terapéuticas aprobadas de los antipsicóticos en la población pediátrica y su prescripción fuera de indicación.....	36
1.5 Farmacología de los antipsicóticos en niños y adolescentes	48
1.5.1 Farmacocinética de los antipsicóticos en niños y adolescentes	49
1.5.2 Farmacodinamia de los antipsicóticos en niños y adolescentes.....	51
1.6 Seguridad de los antipsicóticos en la población pediátrica	56
1.6.1 ASG y alteraciones extrapiramidales.....	57
1.6.2 ASG y alteraciones metabólicas	58
1.6.3 ASG y aumento de peso	59
1.6.4 ASG y DM tipo 2.....	60
1.6.5 ASG y dislipemias.....	61
1.6.6 ASG y seguridad cardiovascular.....	62
1.6.7 ASG y síndrome neuroléptico maligno.....	63
1.6.8 ASG, prolactina y alteraciones sexuales	64
1.6.9 ASG y la función tiroidea	65
1.7 Estrategias y recomendaciones de seguimiento de niños y adolescentes en tratamiento con antipsicóticos.....	65
1.8 Métodos para la monitorización de los eventos adversos relacionados con psicofármacos en la población pediátrica	67

1.8.1 Estudios de monitorización de seguridad y de seguimiento específico de antipsicóticos en niños y adolescentes	70
1.8.2 Recomendaciones de seguimiento de uso de AP en niños y adolescentes	72
2. JUSTIFICACIÓN	77
3. OBJETIVOS	81
3.1 Objetivo general	83
3.2 Objetivos específicos	83
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	85
4.1 Descripción del Programa de Uso seguro de Fármacos Antipsicóticos en la Población Infantil y Adolescente. Registro SENTIA	87
4.1.1 Objetivos del Programa de uso seguro de AP en niños y adolescentes.....	88
4.1.2 Pacientes susceptibles de seguimiento.....	88
4.1.3 Diseño del programa y periodicidad de las visitas de seguimiento	88
4.1.4 Fuentes de derivación de pacientes.....	90
4.1.5 Recogida de datos del Registro SENTIA.....	90
4.1.6 Aspectos éticos y de confidencialidad del Registro SENTIA.....	93
4.1.7 Control de calidad.....	95
4.1.8 Comunicación de sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia	96
4.2 Descripción de la metodología del “Estudio de las alteraciones endocrinas durante el uso de antipsicóticos en la infancia y adolescencia a partir de una base de datos prospectiva en atención especializada del Área VI”	96
4.2.1 Diseño y ámbito del estudio.....	96
4.2.2 Definición de la población: criterios de inclusión y de exclusión.....	96
4.2.3 Período de observación	96
4.2.4 Descripción del tratamiento y definición de la exposición	97
4.2.5 Variables del estudio e instrumentos de medida. Descripción de las mediciones	98
4.3 Análisis estadístico.....	102
4.3.1 Análisis descriptivo	102
4.3.2 Análisis inferencial.....	102

4.3.3	Análisis de las variables	103
4.4	Consideraciones éticas	105
5.	RESULTADOS.....	107
5.1	Características demográficas y basales	109
5.2	Tratamiento antipsicótico	112
5.2.1	Tiempo medio de seguimiento y tiempo de exposición a antipsicótico.....	113
5.2.2	Diagnósticos y síntomas psiquiátricos que motivaron la prescripción de antipsicóticos.....	114
5.2.3	Tratamiento concomitante.....	115
5.3	Exposiciones a antipsicóticos durante el seguimiento.....	116
5.4	Alteraciones endocrinas	117
5.4.1	Alteración de los niveles de prolactina	120
5.4.1.1	Hiperprolactinemia.....	121
5.4.1.2	Hipoprolactinemia	131
5.4.2	Alteraciones tiroideas.....	140
5.4.2.1	Aumento de la TSH	141
5.4.2.2	Descenso de la TSH.....	146
5.4.2.3	Aumento de la T3	146
5.4.2.4	Descenso de la T3	156
5.4.2.5	Aumento de la T4	156
5.4.2.6	Descenso de la T4	156
5.4.3	Alteraciones de las hormonas sexuales.....	156
5.4.3.1	Aumento de la FSH	157
5.4.3.2	Descenso de la FSH	157
5.4.3.3	Aumento de la LH	166
5.4.3.4	Descenso de la LH.....	173
5.4.3.5	Aumento de 17-Beta Estradiol	174
5.4.3.6	Descenso de 17-Beta Estradiol	185
5.4.3.7	Aumento de 17 OH Progesterona	185
5.4.3.8	Descenso de 17 OH Progesterona	198
5.4.3.9	Aumento de testosterona	206

5.4.3.10 Descenso de testosterona	219
6. DISCUSIÓN	233
7. CONCLUSIONES.....	269
8. BIBLIOGRAFÍA	273
9. ABREVIATURAS	317
10. ÍNDICE DE TABLAS.....	321
11. ÍNDICE DE FIGURAS.....	327
12. ANEXOS.....	331

RESUMEN



INTRODUCCIÓN: La prescripción de antipsicóticos en niños y adolescentes ha aumentado en los últimos 25 años. El uso de los medicamentos antipsicóticos en la población pediátrica es considerado relativamente nuevo comparado con el uso en los adultos. Simultáneamente con este incremento de uso también se observa que el uso “*off label*” de antipsicóticos en la población pediátrica se ha incrementado en los últimos años, a pesar de la falta de datos de seguridad, especialmente en estudios a largo plazo. Los niños y adolescentes tienen una mayor susceptibilidad de aparición de reacciones adversas a los medicamentos y el riesgo de ineficacia aumenta en comparación con los adultos. Los niños no son solo diferentes a los adultos, sino además difieren mucho entre grupos de edad. El uso de los antipsicóticos de segunda generación se asocia a efectos cardiometabólicos y endocrinos. La hiperprolactinemia puede producir supresión de la hormona liberadora de gonadotropina e hipogonadismo. Con el aumento del uso de medicamentos psicotrópicos en la población pediátrica, es crucial la realización de una monitorización de su seguridad para proporcionar un análisis informado de riesgo-beneficio en esta población.

OBJETIVO: Identificar y cuantificar las alteraciones endocrinas como son las hormonas tiroideas (TSH, T3 y T4), la prolactina y las hormonas sexuales (FSH, LH, 17 OH Beta estradiol, 17 OH Progesterona Basal y testosterona) que aparecen durante el tratamiento con antipsicóticos en niños menores de 18 años y relacionarlo con posibles factores de riesgo, a partir de los datos de seguimiento recogidos en el registro SENTIA.

MÉTODOS: Los datos del presente estudio fueron obtenidos a partir del registro SENTIA. SENTIA es una plataforma informática (<https://sentia.es>) que tiene como objetivo desarrollar un registro de farmacovigilancia a largo plazo orientado a evaluar la seguridad, la prevención y detección precoz de efectos adversos e interacciones farmacológicas del tratamiento antipsicótico en población pediátrica e incrementar la adherencia y alianza terapéutica del paciente y la familia.

El Registro SENTIA está centralizado en los Servicios de Farmacología Clínica y Psiquiatría del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Los niños y adolescentes *naïve* al tratamiento antipsicótico fueron monitorizados antes de iniciar el tratamiento, al

mes, a los tres meses y a los seis meses, y posterior cada seis meses. Los pacientes que ya se encontraban en tratamiento antipsicótico (>1 mes) al incluirse en el registro fueron monitorizados cada seis meses. Los pacientes que cambiaron de tratamiento antipsicótico durante el seguimiento fueron monitorizados al mes, a los tres meses y a los seis meses de tratamiento. Los parámetros endocrinos anormales fueron definidos como cualquier valor fuera de los valores de referencia o rangos normales establecidos por el laboratorio asistencial.

RESULTADOS: 128 pacientes fueron incluidos en este estudio, 75% varones, con una mediana de edad de $11,9 \pm 3,04$ años, el 48% tenían menos de 12 años. El tiempo medio de seguimiento fue de $16,3 \pm 15,7$ meses, con una mediana de 11,1 meses (1-67 meses). Las alteraciones endocrinas durante el tratamiento antipsicótico fueron encontradas en el 92,2% de los pacientes, principalmente hiperprolactinemia (45,3%), T3 alta (43%) y testosterona baja (30,5%). En 74 pacientes (62,7%), los parámetros endocrinos anormales fueron acompañados por manifestaciones clínicas metabólicas o endocrinas. El 9,3% de los pacientes fueron remitidos a endocrinología pediátrica para su evaluación. No hubo suspensiones de tratamiento debido a las alteraciones en los parámetros endocrinos.

CONCLUSIONES: Las alteraciones en los parámetros analíticos son muy frecuentes en niños y adolescentes en tratamiento con antipsicóticos. Estas alteraciones no han tenido relevancia clínica durante el tiempo de seguimiento del estudio. No es posible descartar las consecuencias clínicas de dichas alteraciones a largo plazo. La evaluación de las alteraciones endocrinas y su repercusión clínica a largo plazo requiere mantener registros de seguimiento prospectivo y estructurado con datos en vida real. El conocimiento de las alteraciones endocrinas relacionadas con el tratamiento antipsicótico debe dar lugar a recomendaciones y protocolos de seguimiento en práctica clínica para optimizar los cuidados en la salud a medio y largo plazo y así mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

SUMMARY



BACKGROUND: The prescription of antipsychotics in children and adolescents has risen in the last 25 years. Simultaneously the "off label" use of antipsychotics in the pediatric population has also increased in recent years, despite the lack of safety data, especially on the long-term. Children and adolescents have a greater susceptibility to the appearance of adverse reactions to medications and the risk of ineffectiveness can be increased compared to adults. Children are not only different from adults, but they also differ greatly between age groups. Second generation of antipsychotics are associated with cardio metabolic and endocrine side-effects. Children and adolescents have a high probability to experience endocrine adverse events as hyperprolactinemia associated with antipsychotic use. Hyperprolactinemia could produce suppression of gonadotropin releasing hormone secretion and hypogonadism. With the increase in the use of psychotropic drugs in the pediatric population, it is crucial that the safety aspects are strictly monitored to provide an informed risk-benefit analysis of their use in this population.

OBJECTIVE: To analyze analytical endocrine parameters including thyroid hormones (TSH, T3, and T4), prolactin and sexual hormones (FSH, LH, 17 OH Beta estradiol, 17 OH Progesterone Basal and Testosterone) in children and adolescents treated with antipsychotic using data of the SENTIA Registry.

METHODS: SENTIA is an online registry (<https://sentia.es>) for long-term pharmacovigilance of antipsychotics in children and adolescents, aimed to assess safety, prevention and early detection of adverse effects and interactions of antipsychotic treatment and improve adherence to the therapeutic plan. Children and adolescents' antipsychotic-naïve were monitored before and 1, 3 or 6 months after starting treatment. Patients who were treated for more than one month at the entry into the Registry were monitored on a 6-monthly basis. Monitoring at 1, 3 and 6 months was also carried out in case of a change in antipsychotic treatment. Abnormal endocrine parameters were defined as any value out of local reference range.

RESULTS: 128 patients were included in this study, 75% males, average age 11.9 ± 3.04 years, 48% were under 12 years. Median time of follow-up was 16.3 ± 15.7 months, with a median of 11.1 months (1-67 months).

Abnormal endocrine parameters during antipsychotic treatment were found in 92.2% of patients, mainly hyperprolactinemia (45.3%), high T3 (43%), and low testosterone (30.5%). In 74 (62.7%) patients, abnormal endocrine analytical parameters were accompanied by metabolic or endocrine clinical manifestations. 9.3% of the patients were referred to the pediatric endocrinologist. There were no treatment discontinuations due to abnormal endocrine parameters.

CONCLUSION: Alterations in analytic endocrine parameters are very frequent in children receiving antipsychotics. Our results showed that in the short term, the endocrine alterations did not have clinical relevance. Nevertheless, the consequences on the long term remain unknown. Therefore, it is necessary to maintain a specific follow-up of this population to assess the possible long-term clinical consequences of these alterations. The knowledge about the endocrine disorders related to antipsychotic treatment should be the basis for recommendations and follow-up protocols in clinical practice in order to optimize health care in the medium and long term and improve the quality of life of these patients.

1. INTRODUCCIÓN



A continuación, revisaremos en profundidad algunos aspectos relacionados con la enfermedad mental en la población pediátrica y adolescente, el uso de antipsicótico, las particularidades farmacológicas de esta población, la seguridad de éstos y las recomendaciones para su seguimiento.

1.1 La enfermedad mental en niños y adolescentes

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) “la salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”. Este organismo define la salud mental como “un estado de bienestar en el que la persona materializa sus capacidades y es capaz de hacer frente al estrés normal de la vida, de trabajar de forma productiva y de contribuir al desarrollo de su comunidad” (1). Codovilla adapta esta definición y define la salud mental en la población pediátrica como “el desarrollo social y emocional sano, esto es, el desarrollo de las capacidades para experimentar y regular emociones y constituir relaciones próximas, seguras, y para aprender” (2).

Más de la mitad de los problemas de salud mental en la población general se inician en la infancia, y hay una continuidad entre éstos y los futuros problemas de salud mental en la edad adulta. Los trastornos mentales en niños y adolescentes afectan a las relaciones familiares (3), escolares y sociales de los menores y se asocian con mayor utilización de los servicios sanitarios y sociales (4).

El abordaje de la patología psiquiátrica infanto-juvenil es un proceso complejo multidisciplinar que requiere recursos específicos y actuaciones coordinadas con las familias y su entorno. En este contexto existen diferentes perspectivas. Para la OMS, la actuación se centra en la identificación de problemas, el estudio de la magnitud de la carga social, el conocimiento de los avances realizados en el diagnóstico y tratamiento, y la garantía de accesibilidad universal al tratamiento (5). En este sentido, la OMS ha identificado algunas áreas prioritarias de actuación sobre la patología psiquiátrica infanto-juvenil en función de su prevalencia, el grado de deterioro asociado que las acompaña, las posibilidades terapéuticas y las consecuencias de cuidados a largo plazo (Tabla 1).

El conocimiento de la prevalencia de los desórdenes de salud mental es el primer paso para determinar cuál es la magnitud del problema, pero adicionalmente es necesaria la identificación de factores positivos y negativos que afectan la salud mental, ya que éstos resultan claves para determinar las intervenciones necesarias que puedan reducir la carga de estos desórdenes (6).

La carga de las enfermedades mentales ha sido seriamente subestimada por los enfoques tradicionales que consideraban la muerte y no la discapacidad. El programa de la OMS sobre la carga de las enfermedades mentales ha redefinido la evaluación de “carga vinculada a enfermedad mental”. En la actualidad, la prevalencia, los años vividos con discapacidad y la mortalidad son factores tenidos en cuenta para calcular la discapacidad ajustada por año de vida y los años vividos con discapacidad, conocida como DALYS (*Disability Adjusted Life Years*) traducido al español como años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Datos del programa de la OMS han mostrado que cinco de las diez principales causas de discapacidad en todo el mundo en 1990 eran debidas a condiciones psiquiátricas (depresión, uso de alcohol, trastorno afectivo bipolar, esquizofrenia y trastorno obsesivo compulsivo) (7).

Debido a las aproximaciones metodológicas usadas para el cálculo de los DALYS, la carga de la enfermedad psiquiátrica en la población pediátrica es probablemente más elevada que la reportada hasta la fecha (8). Whiteford et al. (9) , en un estudio sobre la carga global de la enfermedad atribuible a los trastornos mentales y al abuso de sustancias, reportó que la proporción más alta de DALYS ocurre en adolescentes y jóvenes de mediana edad (de 10 a 29 años). La carga asociada a trastornos mentales comunes (trastornos depresivos y trastornos de ansiedad) aumentó abruptamente en la infancia (edades de 1 a 10 años) y alcanzó su punto máximo en la adolescencia y en adultos jóvenes (entre 10 y 29 años). Los DALYS producidos por los trastornos mentales (ansiedad, depresión, y el trastorno de conducta) y el abuso de sustancias en niños y adolescentes aumentaron desde 1990 a 2015 (10).

Tabla 1 Descripción de trastornos mentales que se identifican como áreas de prioridad

Trastorno		Descripción
PRIMERA Y MEDIA INFANCIA	T. de aprendizaje	Estos trastornos presentan graves consecuencias para el futuro de la productividad de los niños y adolescentes. El tratamiento es limitado y es necesario un enfoque especial durante el período escolar. Pueden estar relacionados con los trastornos hiperquinéticos.
	T. hiperquinéticos	Son trastornos que tienen tratamiento, cuando el diagnóstico se hace de manera adecuada. Las consecuencias del no tratamiento tienen que ver con bajos logros ocupacionales, trastornos por abuso de sustancias y comorbilidad con otras enfermedades psiquiátricas.
	T. por tics (S. de Gilles de Tourette)	Tiene tratamiento. Si no recibe tratamiento, este trastorno tiene un alto grado de estigmatización y aislamiento social.
ADOLESCENCIA	Depresión y suicidio asociados	Es un trastorno diagnosticable en niños y adolescentes. Parece existir una relación de la depresión con la agresión y el suicidio. Es claro que la combinación de la depresión con el abuso de sustancias pone a los niños y adolescentes en mayor riesgo de suicidio.
	Psicosis	La identificación temprana de condiciones psicóticas es muy importante porque no siempre son tan evidentes durante la adolescencia. Las psicosis pueden dar lugar a una serie de comportamientos mal adaptativos. El tratamiento temprano de los trastornos psicóticos como la esquizofrenia no solo trae alivio a los pacientes, a sus familias y a la sociedad, sino que mejora el pronóstico.
OTROS TRASTORNOS NO CATEGORIZADOS POR EDAD	T. generalizado del desarrollo	Tiene una alta morbilidad y requiere rehabilitación intensiva (incluye educación, la rehabilitación física y servicios sociales). Los bajos resultados a nivel laboral tienen un gran costo para la sociedad y las familias. Los casos más leves pueden presentar menos trastornos de aprendizaje y menos problemas de socialización.
	T. del vínculo	Aparece en la infancia y tiene un importante impacto a largo plazo, pero parece ser modificable con los programas de intervención temprana. Esta área se centra en programas con un enfoque materno-infantil.
	T. de ansiedad	Es una categoría heterogénea de trastornos que se pueden presentar en niños y adolescentes. Las intervenciones son muchas con resultados variables. Las fobias extremas y el trastorno del pánico pueden llevar al aislamiento social y la falta de logros a nivel ocupacional.
	T. de conducta/ personalidad antisocial	Las manifestaciones del trastorno de conducta pueden variar a través de las culturas. El diagnóstico es comúnmente realizado cuando está asociado con comportamiento antisocial y desafiante, pero este puede tener otras manifestaciones. No debe hacerse prematuramente porque una vez hecho, a menudo se ve como un condicionante negativo. Los tratamientos son multidisciplinarios con resultados variables y requieren un plan integral para que haya alguna una esperanza de éxito.
	Abuso de sustancias	Las manifestaciones del abuso de sustancias pueden ser evidentes a nivel clínico. Además, el uso de drogas y alcohol altera claramente el diagnóstico y el tratamiento de todos los otros trastornos que pueden ser comórbidos.
	T. de conducta alimentaria	Estos trastornos se observan en países en vía de desarrollo y desarrollados, además pueden incluso manifestarse frente a la aparente hambre. Se cree que un factor contribuyente en el aumento de los trastornos alimentarios es la exposición a los medios de comunicación occidentales y su influencia que tienen en las características deseables del cuerpo.
<i>Tomada y adaptada de World Health Organization. Caring for children and adolescents with mental disorders: setting WHO directions (5).</i>		

1.2 Epidemiología de los trastornos mentales en población infanto-juvenil

Es difícil de determinar la frecuencia de los trastornos mentales en niños y adolescentes en la sociedad occidental (11). Diferentes estudios muestran una frecuencia variable de problemas de salud mental infantil dependiendo del período en el que se han realizado, las edades cronológicas analizadas, la definición de caso, y los instrumentos de medida utilizados (12–15).

Un metaanálisis reciente de estudios realizados en 27 países entre los años 1985 y 2012 estimó una prevalencia mundial de patología mental en niños y adolescentes del 13,4%. Para cada entidad patológica se encontraron las siguientes prevalencias globales: trastorno de ansiedad, 6,5%; cualquier trastorno depresivo, 2,6%; trastorno depresivo mayor, 1,3%; trastorno de déficit de atención e hiperactividad, 3,4%; cualquier trastorno del comportamiento en la infancia, 5,7%; trastorno oposicionista desafiante, 3,6%; y trastorno de conducta, 2,1%. Los datos de prevalencia por regiones del mundo se detallan en la Tabla 2 (16).

Tabla 2 Prevalencia de enfermedad mental pediátrica por regiones del mundo

Región	Prevalencia estimada (%)
Norte América	19,91
Europa	11,96
Asia	11,85
África	8,34
Suramérica y el caribe	14,29
Oriente medio	12,77
Oceanía	16,28
<i>Datos tomados de Polanczyc et al. 2015 (16)</i>	

Estudios realizados en Estados Unidos de América (EUA) muestran una prevalencia global de trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes del 22% (17) (11,2% con trastornos del estado de ánimo, 8,3% con trastornos de ansiedad y 9,6 % con trastornos del comportamiento). Bronsard et al., realizaron una revisión sistemática para determinar la prevalencia de trastornos mentales en diferentes ámbitos socioeconómicos de EUA. Los resultados mostraron que la prevalencia de trastornos

mentales es mayor en contextos más desfavorecidos socioeconómicamente, con tasas de hasta el 49%. El trastorno mental más común en este entorno fue el trastorno disruptivo (18).

A nivel europeo un estudio sobre Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Niños y Adolescentes (*KIDSCREEN*), ha permitido analizar la variabilidad en la frecuencia de problemas de salud mental en la población de 12-18 años de 12 países de Europa a partir de los resultados del cuestionario auto administrado *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) (19). Para la muestra total europea, un 9,9 % de adolescentes fueron clasificados en el límite de la normalidad, y un 5,2% fueron clasificados como anormales. La prevalencia de problemas en la salud mental variaba según el país. Las tasas prevalencia más altas fueron observadas en Reino Unido (límite: 13%; anormal: 10,4%) y Hungría (límite 10,9%; anormal: 7%). Las tasas más bajas fueron observadas en Alemania (límite: 7,1%; anormal: 2,9%) y Suiza (límite: 6,4%; anormal: 3,6%) (19).

En España, un estudio realizado en 1994 por Beneyto et al., concluye que la prevalencia de trastornos mentales en niños y adolescentes es del 21,7% (20). Los resultados de la encuesta nacional de Salud (ENSE 2011/12) mostraron que el 2,2% de los menores declaraba algún trastorno de conducta y el 1% presentaba trastornos de salud mental, estos fueron más frecuentes en los niños varones de mayor edad. Los trastornos de conducta, que incluyen la hiperactividad, se declararon con mayor frecuencia entre los niños (3%) que entre las niñas (1,4%). La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), evaluada con el *KIDSCREEN-10* en población de 8-14 años, se situó en 87,9 puntos sobre 100, nivel comparable con el de los países europeos con mejores indicadores de salud mental infantil. El uso de drogas es también un problema relevante que se incrementa a partir de los 12-13 años alcanzando una prevalencia del 7,0% a los 16 años. La comparación de la ENSE entre 2006 y 2011/12 mostró una tendencia de mejoría, tanto en salud mental como en CVRS para el total de la población infantil, aunque se mantuvieron las desigualdades en salud mental según los determinantes sociales estudiados (21).

Un estudio español de prevalencia realizado en una Unidad de Salud Mental de Infancia y Adolescencia de Valencia en 2012 (22), objetivó que los trastornos de conducta eran los más prevalentes seguidos de los trastornos de ansiedad, el trastorno de déficit de atención e hiperactividad y los trastornos de eliminación. Estos cuatro diagnósticos abarcaban el 57,9% de los diagnósticos establecidos. En cuanto a la edad y tipo de diagnóstico se observaba que el grupo de edad entre 0-5 años los trastornos de conducta eran los más frecuentes seguidos de los trastornos de comunicación, los trastornos generalizados del desarrollo, los trastornos de eliminación y de control de impulsos. En el grupo de edad entre 6-11 años, aunque los trastornos de conducta seguían siendo los más frecuentes, los trastornos de eliminación alcanzaron un porcentaje similar, en este subgrupo aparecen nuevos diagnósticos como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad y la ansiedad. Esta misma tendencia se repite en el grupo de edad entre 12-15 años, siendo los trastornos de conducta los más frecuentes, seguidos de los de ansiedad, que muestran un claro aumento, los de eliminación y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Finalmente, en el grupo de edad entre 16-18 años, los trastornos de conducta y ansiedad siguen manteniendo frecuencias altas. En este subgrupo de edad los trastornos relacionados con conductas alimentarias emergen de forma relevante.

1.3 Uso de antipsicóticos en niños y adolescentes

Los medicamentos antipsicóticos (AP) son utilizados para el tratamiento de desórdenes mentales incluyendo psicosis, esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar. Este tipo de medicamentos se clasifican en:

1. *Antipsicóticos convencionales*, también conocidos como antipsicóticos de primera generación (APG) o antipsicóticos típicos, comercializados en los años 50s (23), y utilizados para el tratamiento del delirio y alucinaciones en adultos (también conocidos como síntomas positivos de esquizofrenia) (24).
2. *Antipsicóticos atípicos*, conocidos como antipsicóticos de segunda generación (ASG) los cuales fueron comercializados en los años noventa. Comparados con los antipsicóticos convencionales, los antipsicóticos atípicos presentaban menos efectos adversos tales como los síntomas extra piramidales. Esto ha motivado

que, en las últimas dos décadas, el uso de antipsicóticos de primera generación haya sido reemplazado por los ASG tanto en niños como en adultos.

El uso de los medicamentos AP en la población pediátrica es considerado relativamente nuevo comparado con los adultos. En general, se ha observado un aumento en la prescripción de AP en niños y adolescentes en los últimos 20 años. En relación con el uso de AP en la población pediátrica en diferentes países, los estudios más antiguos sobre el uso de AP en niños y adolescentes no institucionalizados en EUA datan del período entre 1987 y 1996, y mostraban una frecuencia de prescripción de AP de 0,2 visitas por cada 100 niños (25). Otro estudio que comparó las tendencias y los patrones de prescripción de AP en la práctica clínica habitual en EUA en adultos y jóvenes mostró un incremento de 0,24 visitas por 100 pacientes/año a 1,83 visitas por 100 pacientes/año para los niños (0-13 años), 0,78 a 3,76 visitas por 100 pacientes/año para los adolescentes (14-20 años), y 3,25 a 6,18 visitas por 100 pacientes/año para los adultos (>21 años). La proporción del total de las visitas que incluían una prescripción de AP había aumentado durante este período del 0,16% al 1,07% para los jóvenes y de 0,88% a 1,73% para los adultos. Adicionalmente, en este estudio se observó que los psiquiatras prescribían AP en mayor proporción a niños (67,7%) y adolescentes (71,6%) que a los adultos (50,3%) (26).

Aunque la metodología empleada en los estudios es heterogénea y teniendo en cuenta que existen claras diferencias demográficas entre las poblaciones estudiadas, en general los datos muestran que, en los últimos 30 años, ha habido un incremento de uso de AP en niños y adolescentes en la población infantil y adolescente en la población estadounidense. En la mayoría de los estudios, los AP fueron prescritos mayoritariamente a pacientes de sexo masculino. El grupo de AP que más ha aumentado ha sido el de los ASG. Los AP más frecuentemente prescritos fueron risperidona, quetiapina y aripiprazol (Tabla 3).

Tabla 3 Uso de antipsicóticos en niños y adolescentes en EUA

Autores	Año de publicación	Fuente de los datos	Años del estudio	Número de sujetos	Edad de los sujetos	Prevalencia (1.000 personas por año o frecuencia)	Clase de AP	Tendencias
Olfson et al. (27)	2006	Encuestas de cuidado médico ambulatorio en EUA.	1993-2002	Nd	< 20 años	Visitas que incluían prescripción de AP por 100.000 en 1993-1995: 201.000. Visitas que incluían prescripción de AP por 100.000 en 2002: 1.224.000.	APG y ASG	De 1993 a 2002, hubo un incremento aproximado de seis veces del número absoluto de visitas por niños y adolescentes que incluyeron prescripción de medicamentos AP. De 2000 a 2002, los ASG fueron los más prescritos (92,3%).
Aparasu et al. (28)	2007	Encuesta nacional de cuidado médico, y encuesta nacional de cuidado médico ambulatorio.	2003-2004	2,1 millones de pacientes externos-contactos por año.	0-19 años	El 1% del total de prescripciones fueron de AP.	Más común ASG: RIS > QUE > ARI	La mayoría de los que recibieron AP fueron niños y adolescentes de 9 años, varones y de raza caucásica. La prescripción fue realizada principalmente por especialistas (82%), el resto fue realizada por médicos de atención primaria (18%).
Crystal et al. (29)	2009	Datos extraídos de <i>Medicaid</i> de siete estados de EUA.	2001 y 2004	51.093 (2001), 88.096 (2004).	6-17 años	2001: 2,7%. 2004: 4,2%.	APG y ASG	Los ASG fueron los más prescritos.
		Datos de Thomson Marketscan.	1996 y 2006	349 (1996), 17.523 (2006).	6-17 años	0,21% (1996). 0,90% (2006).	APG y ASG	El 22,6% (1996) y el 14,6% (2006) de los pacientes no presentaban ningún diagnóstico.
Caleb-Alexander et al. (30)	2011	Datos de IMS Health National disease and therapeutic index.	1995-2008	6,2 millones de visitas/tratamiento en 1995 a 16,7 millones de visitas/tratamiento en 2006, y disminuyó a 14,3 millones visitas/tratamiento en 2008. ¹	0-17 años	Nd	APG y ASG	En 1995 los más comunes APG prescritos fueron: haloperidol, tioridazina y perfenazina. Los ASG más prescritos en 1995 fueron: clozapina y risperidona. En 2008, los ASG más prescritos fueron quetiapina, risperidona, aripiprazol y olanzapina. De los APG fue el haloperidol.
Dosreis et al. (31)	2011	Datos extraídos de <i>Medicaid</i> (estados del Atlántico central).	2003	637.924	0-20 años	(16.969) 2,7%.	APG y ASG	El uso de ASG fue casi exclusivo (99%). La mayoría de los pacientes fueron varones (70%).

Autores	Año de publicación	Fuente de los datos	Años del estudio	Número de sujetos	Edad de los sujetos	Prevalencia (por 1.000 personas por año o frecuencia)	Clase de AP	Tendencias
Olfson et al. (32)	2012	Encuesta nacional de cuidado médico ambulatorio.	1993-1998	92.370 ¹	0-13 años (niños) 14-20 años (adolescentes)	0,24 (niños), 0,78 (adolescentes) visitas por 100 habitantes por año.	APG: 1,3 % (niños), 1,8% (adolescentes).	La prescripción de AP ↑.
			1999-2004			1,41 (niños) y 2,71 (adolescentes) visitas por 100 habitantes por año.	ASG: RIS > ARI > QUE > OLA (niños).	
			2005-2009			1,83 (niños) y 3,76 (adolescentes) visitas por 100 habitantes por año.	ASG: ARI > QUE > RIS > OLA (adolescentes).	
Matone et al.(33)	2012	Datos extraídos de Medicaid Analytic Extract que incluye 50 estados y el distrito de Columbia.	2002 a 2007	15,2 millones de niños.	3-18 años	2002: 0,25% (3-5 años), 1,5% (6-11 años), y 2,6% (12-18 años).	ASG	El uso de ASG se incrementó en el período del estudio en un 62%.
						2007: 0,36% (3-5 años), 2,1% (6-11 años), y 3,6% (12-18 años).		
Lohr et al. (34)	2015	Datos de prescripciones de Medicaid (Kentucky).	2001-2010	70.777 prescripciones de 6.915 niños menores de 6 años	< 6 años.	1% (2004), 0,75% (2010).	APG y ASG	El porcentaje de prescripciones por tipo fueron: risperidona (66,3%), quetiapina (18,6%), aripiprazol (9%), olanzapina (4,8%) y ziprasidona (1,2%).
Olfson et al. (35)	2015	Bases de datos de prescripción (IMS lifethink, LRx longitudinal prescription).	2006, 2008 y 2010	2006 (n= 765.829), 2008 (n= 858.216) y 2010 (n= 851.874).	1-24 años	Niños de 1-6 años 2006: 0,14% 2008: 0,16% Entre 2008-2010: 0,11%.	AP no específica	El 60% de los niños entre 1 y 6 años no presentaban diagnóstico psiquiátrico.
		Bases de datos (IMS medical Claims databases).		53.896		Niños de 7-12 años 2006: 0,85% 2008: 0,87% Entre 2008-2010: 0,80% Adolescentes de 13-18 años 2006: 1,10% 2010: 1,19%.		El 56,7% de los niños entre 7 y 12 años en 2009 no presentaban diagnóstico psiquiátrico.

Tomada y adaptada de Bachman 2014(36)

Nd: no disponible ¹ población en riesgo.

Existen cuatro estudios publicados sobre prescripción de AP en niños y adolescentes en Canadá: tres de provincias canadienses (37–39) (Manitoba, 2012; Nueva Escocia, 2013; y British Columbia, 2013) y un estudio a nivel nacional (2011) (40) . Datos del estudio realizado en Manitoba sobre el uso de AP en pacientes entre 0-18 años de edad mostró que el uso de AP se había incrementado desde el 1,9 por 1.000 en 1999, hasta el 7,4 por 1.000 en 2008. El uso de AP fue más frecuente en niños varones y el AP más frecuentemente prescrito fue la risperidona (37). En 2011, Pringsheim et al. realizaron un análisis de las recomendaciones de uso de AP en niños y jóvenes a partir de las bases de datos *IMS Brogan Canadian CompuScript database* y el *Canadian disease and treatment Index* en un período de 5 años (2005-2009). En el período estudiado encontraron que las recomendaciones para uso de AP en niños y adolescentes aumentaron de 308.409 recomendaciones en 2005 a 661.300 recomendaciones en 2009. El aumento fue de un 114%. Según este estudio, la risperidona fue el AP más comúnmente recomendado seguido de la quetiapina (40).

Los datos en relación con el uso de AP en población pediátrica europea provienen fundamentalmente de estudios realizados sobre bases de datos de prescripciones de Alemania, Noruega, Italia, Francia, Dinamarca, Finlandia, y de bases de datos de práctica clínica del Reino Unido. En general, en todos los estudios europeos se observa un incremento (de hasta el 50% en el período estudiado) en el uso de AP en niños y adolescentes durante los últimos 25 años. Su uso es más frecuente en niños de entre 8 y 14 años.

Actualmente los ASG son los que más se utilizan, especialmente la risperidona. En los estudios en los que se encontraba reportada, la prescripción fue realizada por médicos de atención primaria, pediatras y psiquiatras infantiles. Llama la atención los datos del estudio de Islandia, en donde se observa una mayor frecuencia de uso de AP en niños y adolescentes respecto a los otros estudios. El resumen de estos estudios se detalla en la Tabla 4.

Tabla 4 Uso de AP en niños y adolescentes en Europa

Autor	Año de publicación	País	Fuente de los datos	Años	Número de sujetos	Edad (años)	Prevalencia (1000 personas por año o frecuencia)	Clase de AP	Tendencias
Hartz et al. (41)	2016	Noruega	Base de datos de prescripción noruega.	2004-2014	♂: 555.198 (2004), 576.584 (2014) ♀: 527.128 (2004), 548.577 (2014)	0-17 años	♂: 1,6% (2004) a 2,2% (2014) ♀: 1,1% (2004) a 1,6% (2014)	Nd.	La prevalencia de uso de AP es mayor en ♂ que en ♀. Se observó un aumento de uso de AP de alrededor del 40 % en el período estudiado en ambos sexos.
Haapasalo-Pesu et al. (42)	2016	Finlandia	Base de datos finlandesa.	2000	2000: 318.634 (10-14 años), 331.778 (15-19 años), 327.230 (20 a 24 años)	10-24 años	2000: 0,10% (10-14 años), 0,33% (15-19 años), 0,79% (20-24 años)	Nd.	El uso de AP se incrementó de 3 a 5 veces en ♀ y de 2 a 7 veces en ♂. La proporción de casos que incluye un trastorno psicótico siendo esta la indicación para la prescripción del AP se incrementó con la edad.
			Registro de prescripción finlandés.	2005	2005: 328.539 (10-14 años), 320.942 (15-19 años), 333.936 (20 a 24 años)		2005: 0,25% (10-14 años), 0,64% (15-19 años), 1,16% (20-24 años)		
				2010	2010: 296.709 (10-14 años), 332.084 (15-19 años), 327.780 (20 a 24 años)		2010: 0,68% (10-14 años), 1,46% (15-19 años), 2,02% (20-24 años)		
Verdoux et al. (43)	2015	Francia	Sistema de salud francés.	2006-2013	252.656 en total, 6.494 ¹ pacientes les fueron prescritos AP.	0-25 años	4,84 (2006), 4,90 (2013) APG: 3,14 (2006), 2,58 (2013). ASG: 2,66 (2006), 3,43 (2013).	APG y ASG	La mayoría de prescripción de AP fue realizada por médicos hospitalarios (47%) y médicos generales (34%). Su uso fue más frecuente en ♂. La ciamemazina fue el APG más prescrito (30,2%). La risperidona fue el ASG más prescrito (29%).
Acquaviva et al. (44)	2009	Francia	Datos de dos aseguradoras de salud y de una encuesta nacional.	2004	29.393	3-18 años	♂: 4,1-4,2, ♀: 2,5-2,6. En general: 3,3-3,4	Nd.	Prescripción de AP ↑ en niños mayores/adolescentes. Prescripciones ♂>♀.
Bachmann et al. (36)	2014	Alemania	BARMER GEK.	2005-2012	1.414.623-1.595.957 ¹	0-19 años	2,3 (2005), 3,2 (2012) APG: 0,14% → 0,12% ASG: 0,10% → 0,24%	APG y ASG	Las prescripciones de AP aumentaron en general (+41,2%) La prescripción de ASG aumento ↑ (+129%) La ratio ♂: ♀ ↑ de 1,85 a 2,32.

Continuación tabla 4. Uso de AP en niños y adolescentes en Europa

Autor	Año de publicación	País	Fuente de los datos	Años	Número de sujetos	Edad (años)	Prevalencia (1000 personas por año o frecuencia)	Clase de AP	Tendencias
Shubert y Lemkuhl. (45)	2009	Alemania (Hesse)	AOK Hesse.	2000–2006	65.866 (2000) ¹ , 56.169 (2006) ¹	0–18 años	1,9 (2000), 2,8 (2006) ASG: 0,4, APG: 1,6 (2000) ASG: 1,8, APG: 1,4 (2006)	APG y ASG	Prescripción de AP ↑ (+50,6%).
Steinhausen et al. (46)	2014	Dinamarca	Registro Danés de prescripción Registro central de enfermedades psiquiátricas.	1996-2010	105.903 pac/año	0-17 años	0,31 (1996), 2,05 (2010)	Nd.	El uso de AP fue más frecuente en niños varones.
Zoega et al. (47)	2009	Islandia	Registro nacional de medicamentos.	2003–2007	78.157 (2003) 79.469 (2007)	0-17 años	8,7 (2003) 10,6 (2007)	ASG	Prescripción de AP ↑. RIS > ARI > QUE
Rani et al. (48)	2008	Reino Unido	Base de datos de investigación de práctica general.	1992-2005	789.467 (2005) ¹ , 2.767 ²	0-18 años	0,39 (1992), 0,77 (2005)	APG y ASG	Los ASG ↑ 60 veces, APG ↓. La prescripción por los médicos generales aumentó cerca de dos veces. Aumentó la prevalencia debido principalmente a la duración del tratamiento. El mayor aumento de uso fue entre 7-12 años.
Kalverdijk et al. (49)	2008	Holanda (región norte y oriental)	Base de datos Inter-Action. (medicamentos dispensados por farmacias).	1997–2005	95.158 ¹ (1997) y 119.612*-2005	0–19 años	1997:3,0 2005:6,8	APG y ASG	Aumento de prevalencia de uso principalmente a ASG y larga duración del tratamiento. Aumento de prevalencia en edades entre 10-14 años, especialmente entre niños.
Piovani et al. (50)	2015	Italia	Bases de datos regionales actualizado por razones administrativas y de reembolso.	2006-2011	4.569.190 (2006), 5.019.564 (2011)	6-18 años	Prevalencia: 0,60 (2006), 0,69 (2011).	Nd.	La risperidona fue el AP más prescrito.

Tomada y adaptada de Bachman 2014(36)

¹ población en riesgo

² población con prescripción de AP

Algunos estudios publicados han comparado la prevalencia de uso de AP en EUA frente a Europa. Zito et al. realizaron un estudio comparando la prevalencia de uso de psicotrópicos en jóvenes en tres países distintos. Se realizó un análisis del uso de medicación psicotrópica a partir de datos administrativos de salud en diferentes grupos de edad (0-4 años, 5-9 años, 10-14 años, y 15-19 años) en el año 2000. Los datos incluyeron los jóvenes de entre 0-19 años, con seguro médico en Países Bajos (N=110.944), Alemania (N=356.520) y Estados Unidos (N=127.157). La prevalencia de uso de AP fue 0,76 % en EUA, 0,51% en Países Bajos y 0,34% en Alemania. Aunque las diferencias de prevalencia entre países eran relativamente pequeñas. Los niños entre 0-4 años de edad de origen alemán tenían la incidencia más alta de uso (0,64%) seguido por los holandeses (0,10%) y los de EUA (0,07%) (51).

En general, aunque los datos europeos muestran un incremento en el uso y en la prescripción de AP, este sigue siendo menor que el incremento descrito en EUA. El uso de ASG se ha generalizado, más específicamente el de la risperidona, en todas las series estudiadas. El uso es más frecuente en niños varones, la edad de uso de AP es en mayores de siete años y los prescriptores son en general psiquiatras infantiles, pediatras y médicos generales.

1.3.1 Uso de AP en niños y adolescentes en España

Los datos de uso de AP en la población pediátrica española son limitados. En un estudio realizado en cuatro centros españoles que incluyó un total de 265 pacientes, se observó que los AP eran prescritos en trastornos del espectro de esquizofrenia (30,2%), en trastornos disruptivos (18,9%), en el trastorno afectivo bipolar (14,3%), en trastornos depresivos (12,8%) y en trastornos alimentarios (11,7%). El uso de AP fuera de indicación en esta población fue del 93,2%. En general, la risperidona fue el AP más prescrito, pero se observaron diferencias en el tipo de AP según el diagnóstico. La risperidona fue más prescrita en pacientes con trastornos disruptivos y la olanzapina en pacientes con trastornos alimentarios. La olanzapina y la quetiapina fueron los ASG más prescritos después de la risperidona, y el haloperidol fue el APG más prescrito. Hasta el 8,3% de los pacientes durante el seguimiento estaban en tratamiento con varios AP. Casi el 16%

de los pacientes tuvieron un cambio en su tratamiento AP durante el seguimiento, y el cambio principal fue de un ASG a otro (52).

En un estudio realizado en 2006 que evaluó cual era el criterio de prescripción de psiquiatras de niños y adolescentes españoles a través de una encuesta, se objetivó que el 24% recomendaban el uso de AP. La mayoría de los psiquiatras españoles preferían los tratamientos combinados en todos los desórdenes (53). En un estudio no publicado, realizado en población pediátrica en Barcelona (N=2.817 pacientes), que tenía como objetivo describir el uso de psicofármacos en la población pediátrica entre enero y julio del año 2013, se mostró unas frecuencias de prescripción de AP distintas dependiendo del tipo de AP, el 7% para aripiprazol, 6% para risperidona, 4,8% para quetiapina y un 1% para olanzapina (54).

En un estudio recientemente presentado en el 62º Congreso de AEPNYA (Asociación Española de Psiquiatría del Niño y del Adolescente), que incluyó un total de 7.339 pacientes (917 pacientes/año), se evaluó el uso de psicofármacos en niños y adolescentes examinados en las consultas de psiquiatría del área noroeste de Madrid entre 2010 y 2017. En este estudio se observó un incremento en la prescripción de AP en las consultas de psiquiatría infantil del 8,9% en 2010 al 18,9% en 2017 (54).

1.3.2 Factores relacionados con el incremento de uso de AP en niños y adolescentes

Varios estudios publicados han tratado de establecer cuáles son los factores que podrían explicar el incremento de uso de AP en niños y adolescentes. En general, los autores abogan por diferentes factores que se relacionarían directamente con este incremento en la prescripción, entre ellos:

- El cambio de abordaje terapéutico de la enfermedad psiquiátrica en niños y adolescentes durante los últimos años, dado que ha supuesto el inicio de la utilización de intervenciones farmacológicas.
- El mayor uso de medicamentos AP puede asociarse con una mayor representación de las disciplinas médicas en la atención a los jóvenes con

trastornos conductuales y psiquiátricos o con un uso cada vez mayor de la atención de la salud mental (55).

- El aparente inicio de las enfermedades psiquiátricas en la niñez tales como depresión, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo, las cuales eran de exclusivo dominio de la psiquiatría de adultos y que se ha aumentado el diagnóstico y el tratamiento en niños y adolescentes (56).
- La tendencia de incluir niveles extremos de volatilidad del ánimo e irritabilidad en el diagnóstico del trastorno bipolar, junto con la aprobación de varios ASG para el tratamiento del trastorno bipolar en adultos y niños, probablemente ha contribuido a aumentar el uso pediátrico de estos medicamentos en los EUA (57).
- Los ASG fueron introducidos en la farmacopea de los adultos, con la expectativa que serían más seguros, mejor tolerados y por lo tanto más versátiles desde el punto de vista clínico. Esta expectativa se basa en el hecho de que los ASG tienen una propensión mucho menor para inducir efectos adversos neurológicos que los APG con alta afinidad por el receptor de dopamina D2.
- Otra de las explicaciones del aumento de uso de AP es que la instauración del tratamiento farmacológico puede ser más rápida respecto a la psicoterapia. Requiere menor tiempo y motivación del paciente y de su familia.
- El aumento del uso de AP en niños se produjo en un momento en que la disponibilidad de servicios de hospitalización para el tratamiento de la salud mental ha sido reducida al menos en los EUA, con la consiguiente presión sobre los médicos para estabilizar el comportamiento del paciente lo más rápidamente posible (58). Los AP pueden ser rápidamente eficaces para disminuir los síntomas de la psicosis, de la desregulación del estado de ánimo o la agresión que de otro modo conduce a la hospitalización y previene o demora el alta a otros niveles de atención.

- Lagunas en el sistema de atención de salud mental, por ejemplo, la falta de atención social para el grupo de pacientes con trastornos conductuales y psiquiátricos, también puede conducir a mayores prescripciones AP (59). Se ha demostrado que una mayor duración del tratamiento, y no sólo en el aumento del número de usuarios, es un factor relevante en el aumento de la prevalencia de uso (48).

1.4 Indicaciones terapéuticas aprobadas de los antipsicóticos en la población pediátrica y su prescripción fuera de indicación

Las indicaciones aprobadas para los AP en la población pediátrica y adolescente en España se resumen en las tablas Tabla 5 y Tabla 6.

Si bien, la indicación tradicional de los AP es el tratamiento de síntomas psicóticos, su uso se extiende a otras patologías mentales en la población pediátrica (manía, autismo, trastornos generalizados del desarrollo, trastorno de conducta, TDAH y trastorno de Gilles de la Tourette) o síntomas diana presentes en diferentes patologías y condiciones (agresividad, impulsividad) (60), que no tienen evidencia robusta en eficacia ni seguridad. Por otro lado, los datos de eficacia de los ensayos clínicos realizados en adultos no son extrapolables a los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes (61).

En todos los casos, como ocurre con la mayoría de la patología mental, el tratamiento AP no tiene un carácter curativo, sino meramente contenedor de síntomas; por ello, el tratamiento una vez instaurado, puede ser largo y/o recurrente (62). Existe cierta evidencia de que la duración de los tratamientos también está incrementándose (63).

Tabla 5 Indicaciones terapéuticas y los rangos de edad de los antipsicóticos de primera generación aprobados para la población pediátrica en España

Antipsicótico	Indicación clínica uso pediátrico en España	Grupo de edad en el que está aprobado	
Antipsicóticos de primera Generación	Clorpromazina (64)	Estados de agitación psicomotriz: psicosis agudas, crisis maníacas, accesos delirantes, síndromes confusionales, procesos psicogerítricos, etc.	< 6 años en circunstancias especiales
		Procesos psicóticos: esquizofrenia, síndromes delirantes crónicos	> 6 años
		Curas de sueño	
	Droperidol (65)	No indicación psiquiátrica. Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios en adultos y, de segunda línea, en niños (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 18 años)	NA
	Flupentixol (66)	No aprobado en población pediátrica	NA
	Flufenazina (67)	No aprobado en población pediátrica	NA
	Haloperidol (68)	Esquizofrenia cuando otros tratamientos farmacológicos no han dado resultado o no se toleran	13 a 17 años
		Agresividad intensa y persistente en niños y adolescentes con autismo o trastornos generalizados del desarrollo, cuando otros tratamientos no han dado resultado o no se toleran	6 a 17 años
		Tratamiento de los trastornos de tics, incluido el síndrome de Gilles de la Tourette, en niños y adolescentes de 10 a 17 años gravemente afectados, que no han respondido a los tratamientos educativos, psicológicos o farmacológicos de otro tipo	10-17 años
	Levomeprazina (69)	Estados de ansiedad (de cualquier origen)	A partir de 3 años
		Estados de agitación y excitación psicomotriz	
		Estados depresivos	
		Psicosis aguda y crónica	
Trastorno del sueño			
Perfenazina	No disponible	NA	
Pimozida (70)	Psicosis agudas y crónicas	Mayor de 3 años	
	Trastornos de ansiedad		
Tiaprida (71)	Enfermedad de Huntington	No precisa la edad.	

Fuentes: Ficha Técnica de productos AEMPS (<https://cima.aemps.es>)
 NA: No aplica

Tabla 6 Indicaciones terapéuticas y los rangos de edad de los antipsicóticos de segunda generación aprobados para la población pediátrica en España

	Antipsicótico	Indicación clínica uso pediátrico en España	Grupo de edad en el que está aprobado
Antipsicóticos de segunda generación	Amisulprida (72)	Esquizofrenia	> 15 años
	Aripiprazol (73)	Esquizofrenia	>15 años
		Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar tipo I	>13 años
	Clozapina (74)	Esquizofrenia resistente	> 16 años
	Olanzapina (75)	No aprobada en población pediátrica	NA
	Paliperidona (76)	Esquizofrenia	>15 años
	Risperidona (77)	Tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados de acuerdo con el criterio DSM-IV, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico	> 5 años
	Sertindol (78)	No aprobada en población pediátrica	NA
	Sulpirida (79)	No aprobada en población pediátrica	NA
	Ziprasidona (80)	Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar	10-17 años

Fuentes: Ficha Técnica de productos AEMPS (<https://cima.aemps.es>)
 NA: No aplica

Datos de diversos estudios muestran que entre 36% y el 93,2% de las prescripciones de AP en niños y adolescentes son “*off label*” (54, 80). En los últimos años ha habido un continuo incremento de uso “*off label*” de AP. Desde 1996 a 2001, se ha objetivado un incremento en 3,8 en el uso “*off label*” de APG y de ASG, además se ha observado un incremento de 18 veces en los ASG prescritos a sujetos menores de 18 años en Norte América (39).

En pacientes de edades entre 12-22 años, el porcentaje de pacientes que recibió al menos un AP fue de 53,6% en 1997, 74,1% en 2002, y 69,4% en 2007 (82). El incremento de prescripción fue más alto en varones adolescentes (37,39,83,84). Risperidona fue el AP más frecuentemente prescrito (52), sin embargo, se ha identificado recientemente un incremento de uso “*off label*” de aripiprazol (85). En un estudio en pre-escolares entre 1991-1995 se evidenció que el uso “*off label*” fue sustancialmente menos frecuente comparado con los psicoestimulantes y antidepresivos (51). En otro estudio realizado en 2001, los AP representaron el 17% de los medicamentos psicotrópicos con un uso del 96% de los ASG (51). Detalles de algunos estudios de uso “*off label*” de AP en niños y adolescentes se muestran en la Tabla 7.

Las indicaciones más frecuentes “*off label*” para el uso de AP en niños y adolescentes fueron: TDAH, trastorno de conducta, trastornos oposicionistas, trastorno generalizado del desarrollo, depresión, tics, esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar y trastorno de ansiedad (29,37,39,52,84–92). En 2004, en un estudio norteamericano de jóvenes asegurados de *Medicaid* en tratamiento con AP, aproximadamente el 75% fueron diagnosticados con condiciones que fueron inconsistentes con las aprobaciones de uso de la FDA. Para los jóvenes que tenían asegurados, esta proporción fue del 70% (29). El TDAH y el trastorno del comportamiento disruptivos representaron una proporción menor de los jóvenes con seguro privado (26,2%) comparado con los asegurados con *Medicaid* (47%), el trastorno afectivo bipolar comprende una gran proporción de los jóvenes asegurados privados (22,9%), comparado con los jóvenes asegurados por *Medicaid* (18,7%) (29). En EUA, el uso concurrente de ASG fue más importante en pacientes incluidos en los programas de *Medicaid* (93). Del mismo modo, en Europa los

pacientes con bajo nivel social o status económico recibieron más prescripciones de AP (87). Sin embargo, otros estudios no han confirmado estos hallazgos (37). Médicos generales y otros médicos no psiquiatras fueron la fuente de diagnóstico más frecuente para otros diagnósticos del DSM-IV (87%), trastornos de ansiedad (79%), TDAH (75%), depresión (52%), y trastorno generalizado del desarrollo/retraso mental (52%). Otros estudios han confirmado que la mayoría de las prescripciones “*off label*” de AP en niños y adolescentes fueron realizadas por médicos no especializados en psiquiatría infantil (37,39,94).

Debido a las características particulares dependientes de la edad de los niños y adolescentes, estos tienen una mayor susceptibilidad de aparición de reacciones adversas a los medicamentos y el riesgo de ineficacia puede aumentarse en comparación con los adultos (95). A pesar de esto, el uso “*off label*” de AP en la población pediátrica se ha incrementado en los últimos años. En la tabla 7 se muestran diversos estudios del uso “*off label*” de los AP en la población pediátrica y adolescente.

Tabla 7 Estudios de *uso off label* de AP en niños y adolescentes

Autor y año del estudio	Diseño del estudio, período y país	Objetivo del estudio y características de los pacientes	Tipo de AP	Hallazgos más relevantes
Baeza et al., 2014 (52)	Longitudinal; 2005-2007, España	Patrones de uso de AP en 265 pacientes de edades entre 4 -17 años, <i>naïve</i> o <i>cuasi-naïve</i> .	APG	Los AP fueron prescritos para los siguientes diagnósticos: desórdenes de espectro de esquizofrenia (30,2%), trastorno del comportamiento disruptivo (18,9%), trastorno afectivo bipolar (12,8%), trastorno depresivo (12,8%) y trastornos de conducta alimentaria.
			ASG	Un total del 93,2% de los pacientes tuvieron una prescripción fuera de indicación de AP. Risperidona fue el AP más prescrito en todas las evaluaciones y en pacientes con trastornos de comportamiento disruptivo. Olanzapina fue el AP más prescrito en pacientes con trastornos de conducta alimentaria. Haloperidol fue el APG más prescrito. Hasta el 8,3% de los pacientes durante el seguimiento presentaban polimedicación con AP.
Procyshyn et al., 2014 (96)	Retrospectivo; 2008-2009, Canadá	Patrones de uso de AP en 335 pacientes (189 con AP) menores de 18 años en el momento de la admisión y el alta de una unidad de hospitalización.	No especificada	Basada en las indicaciones aprobadas por la FDA, la tasa de prescripción fuera de indicación fue del 92% en la admisión y 90,5% al alta.
Kreider et al., 2014 (93)	Transversal; 2004-2008, EUA	Uso concomitante de ASG con estimulantes, antidepresivos, estabilizadores del ánimo y alfa agonista entre una muestra de pacientes de <i>Medicaid</i> entre 6-18 años.	ASG	El uso general de los ASG se incrementó en un 22%. En el año 2008, la probabilidad de uso concomitante de ASG fue de 0,22 para los pacientes que usaban estimulantes y 0,52 para los pacientes con estabilizadores del ánimo. Aunque la mayoría de las pacientes que presentaban uso concomitante de ASG eran pacientes de hogares temporales, de programas de discapacidad de <i>Medicaid</i> o de hospitalizaciones, el incremento más significativo en el tiempo ocurrió en los pacientes quienes eran elegibles para <i>Medicaid</i> (+13%), sin TDAH comórbido (+13%), que no fueron hospitalizados (+13%) y que no tenían comórbida una discapacidad intelectual (+45%).

Continuación Tabla 7 Estudios de uso *off label* de AP en niños y adolescentes

Autor y año del estudio	Diseño del estudio, período y país	Objetivo del estudio y características de los pacientes	Tipo de AP	Hallazgos más relevantes
Liu et al., 2014 (97)	Transversal; 1996-2006, EUA	Prescripción de medicación psicotrópica en pacientes entre 4-16 años con ansiedad y TDAH. 20.461 pacientes con otros trastornos psiquiátricos (excepto autismo, TOC, TAB, depresión, esquizofrenia, otros trastornos psicóticos, y trastornos por tics/síndrome de Gilles de la Tourette) + TDAH y 62.064 pacientes con TOC /depresión + TDAH.	No especificada	Los AP fueron el cuarto tratamiento después de los estimulantes, antidepresivos y atomoxetina: 2,28% en pacientes denominados con otros trastornos psiquiátricos y 3,57% en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo /depresión + TDAH. La risperidona fue el AP más usado.
Scheifes et al., 2013 (90)	Transversal; 2011, Holanda	Prevalencia de medicamentos psicotrópicos en 473 niños entre 6-23 años quienes fueron institucionalizados con discapacidad intelectual moderada.	No especificada	Del total de pacientes, el 29,4% habían usado medicamentos psicotrópicos de los cuales el 15,3% usaron AP, principalmente risperidona. De todos los pacientes que recibieron AP tenían al menos un diagnóstico psiquiátrico: 22,6% presentaban TDAH y trastorno disruptivo, 18,4% presentaba trastorno de ansiedad y del ánimo, 17,8% presentaba trastorno del vínculo, 29,2% presentaban trastorno generalizado del desarrollo y 19,6% presentaban otros desórdenes. Los niños tienen un mayor riesgo (multiplicado por tres) de usar AP. Cualquier trastorno del comportamiento fue asociado con el uso AP.
Bachmann et al., 2013 (94)	Transversal; 2004-2009, Alemania	Medicación psicofarmacológica en 1.124 pacientes entre 0-24 años quienes presentaban trastorno del espectro autista.	No especificada	Del total de pacientes, el 11,7% fueron tratados con AP. La risperidona fue el segundo medicamento psicotrópico más prescrito (13,3%) después del metilfenidato. El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento AP aumentó en un 44% (8,1% a 11,7%). En este estudio, hubo una participación de médicos no especialistas.
Rodday et al., 2014 (98)	Transversal; 2012, EUA	Uso de ASG por una encuesta enviada a 1.600 psiquiatras infantiles y adolescentes identificados por la asociación médica americana (muestra final 340 psiquiatras).	ASG	En total, 36% de los encuestados reportaron el uso fuera de indicación de ASG. Predictores significativos de uso fuera de indicación fueron: pacientes hospitalizados, raza blanca/no hispánica, usado para TDAH + agresividad y coinciden también en que los ASG podrían ser usados para comportamientos delincuenciales severos.

Continuación Tabla 7 Estudios de uso *off label* de AP en niños y adolescentes

Autor y año del estudio	Diseño del estudio, período y país	Objetivo del estudio y características de los pacientes	Tipo de AP	Hallazgos más relevantes
Hsu et al., 2013 (84)	Retrospectivo; 1997-2005, Taiwán	Tendencia de uso de AP en 1.000.000 de sujetos aleatorizados menores de 18 años de la base de datos de los Institutos Nacionales de Investigación en salud.	APG y ASG	El uso de ASG se incrementó de 0,0% en 1997 a 0,09% en 2005 y no hubo cambios estadísticamente significativos para el uso de APG. La edad y el género masculino fueron asociados con el aumento del uso de ASG. Entre los pacientes que usaron ASG, la mayor proporción presentaba trastornos psiquiátricos incluyendo tics, trastornos hiperquinéticos, esquizofrenia, trastornos afectivos y autismo. Una gran proporción de pacientes tenían condiciones médicas incluyendo trastornos digestivos y del sistema respiratorio.
Murphy et al., 2013 (99)	Retrospectivo; 2000-2007, Canadá	Tendencia de uso de AP en jóvenes (>25 años) recibiendo asistencia económica (1.715 pacientes recibiendo AP/43.888).	APG y ASG	De estos pacientes, el 4% recibieron prescripción de AP. Sobre un tercio de todos los pacientes con AP tenían 15 años o menos. Las posibilidades de recibir un AP fueron 2,5 veces más en varones comparado con niñas. Los trastornos psicóticos fueron la mayoría de las indicaciones para el uso de AP excepto para risperidona, en la cual el TDAH fue la razón más probable para su uso. Los médicos generales y otros profesionales no psiquiatras eran la fuente de prescripciones para otros diagnósticos diferentes a psicosis, trastorno disruptivo, trastorno afectivo bipolar, trastornos de ansiedad (79%), TDAH (75%), depresión (52%), trastornos generalizados del desarrollo/retraso mental (52%).
Ronsley et al., 2013 (39)	Retrospectivo; 1996-2011, Canadá	Datos administrativos usados para describir el uso de AP en pacientes >18 años.	APG y ASG	En general, la tasa de prevalencia de prescripción se incrementó 3,8 veces y el uso de ASG se incrementó en 18,1 veces. El mayor incremento en todos los tipos de ASG ocurrió en varones entre 13-18 años (4,4 veces). En general, los tres diagnósticos más comunes fueron los trastornos depresivos (12,8%), síndrome hiperquinético de la niñez (11,7%) y trastorno neurótico (11,1%). Entre todas las nuevas prescripciones en 2010/2011, éstas fueron realizadas por psiquiatras (38,6%), médicos de familia (34,3%) y pediatras (15,6%).

Continuación Tabla 7 Estudios de uso *off label* de AP en niños y adolescentes

Autor y año del estudio	Diseño del estudio, período y país	Objetivo del estudio y características de los pacientes	Tipo de AP	Hallazgos más relevantes
Matone et al., 2012 (33)	Transversal; 2002-2007, EUA	Describir la relación entre el diagnóstico de salud mental y el tratamiento con AP entre niños inscritos en <i>Medicaid</i> en 50 estados de EUA y el distrito de Columbia.	ASG	Aunque los jóvenes con trastorno bipolar, esquizofrenia y autismo tenían más probabilidades de recibir AP, niños y jóvenes con trastornos de TDAH y los que tienen tres o más diagnósticos de salud mental eran los mayores consumidores de AP. En el año 2007, los niños y adolescentes representaron el 50% del total de uso de AP. Uno de cada siete niños y adolescentes usuarios de AP presentaban TDAH como único diagnóstico. Entre el 10-15% de los pacientes no tienen trastorno psiquiátrico.
Alessi-Severini et al., 2012 (37)	Retrospectivo; 1999-2008, Canadá	Uso de AP en pacientes <18 años a partir de datos recogidos de bases administrativas de salud de Manitoba y datos estadísticos del censo de Canadá.	APG y ASG	La prevalencia de uso de AP se incrementó con la introducción de los ASG de 1,9 por 1.000 en 1999 a 7,4 por 1.000 en 2008. La ratio hombre/mujer se incrementó de 1,9 a 2,7. El número de prescripciones también se incrementó significativamente a pesar de las indicaciones no aprobadas. La proporción de uso permaneció igualmente dividida entre los pacientes de altos y de bajos ingresos. Más del 70% de las prescripciones de AP fueron realizadas por médicos generales. Los diagnósticos más comunes ligados al uso de AP fueron TDAH y trastornos de conducta. El uso de AP en combinación con metilfenidato se incrementó del 13% al 43%.
Marsanic et al., 2012 (89)	Retrospectivo; 2009, Croacia	Visitas ambulatorias a psiquiatras infantiles de menores de 18 años que incluían uso de AP.	APG y ASG	El uso de AP fue significativamente más común en niños y adolescentes. Los ASG (80,1%) fueron significativamente más frecuente prescritos que los APG (19,9%) en todas las categorías diagnósticas (trastornos del comportamiento, trastornos generalizados del desarrollo y retraso mental, trastorno psicótico, trastornos del ánimo y trastornos por tics). El tratamiento con ASG fue más frecuente que APG.
Gilat et al., 2011 (82)	Retrospectivo; 1997-2002-2007, Israel	Medicación psicotrópica en 414 pacientes ingresados entre 12 a 22 años.	APG y ASG	El 53,6% de los pacientes recibieron al menos un AP en 1997, el 74,1% en 2002 y el 69,4% en 2007. La proporción de pacientes que recibieron APG al alta se incrementó mientras que los que recibieron ASG disminuyó.

Continuación Tabla 7 Estudios de uso *off label* de AP en niños y adolescentes

Autor y año del estudio	Diseño del estudio, período y país	Objetivo del estudio y características de los pacientes	Tipo de AP	Hallazgos más relevantes
Penfold et al., 2010 (88)	Retrospectivo; 2001-2003, EUA	Patrones de uso de ziprasidona a partir de datos de <i>Medicaid</i> en 2.929 pacientes menores de 21 años.	Ziprasidona	El 53% de los pacientes presentaban diagnóstico de psicosis. Los otros diagnósticos más comunes fueron: trastorno de personalidad explosiva (24,3%), trastorno depresivo (17,6%) y trastorno oposicionista desafiante (13,1%).
Pathak et al., 2010 (85)	Retrospectivo; 2001-2005, EUA	Pacientes ambulatorios en tratamiento con ASG a partir de una base de datos de <i>Medicaid</i> incluyendo 11.700 niños y adolescentes menores de 18 años.	ASG	De los nuevos pacientes en tratamiento con ASG, el 41,3% no tenían diagnóstico por lo cual tal tratamiento fue soportado por un estudio. El medicamento con el más alto nivel de uso no basado en la evidencia fue aripiprazol (77,1%), y la risperidona tuvo el más bajo (30,6%). Los diagnósticos más frecuentes fueron: síndrome hiperquinético de la niñez con hiperactividad, trastorno oposicionista desafiante, trastorno depresivo, síndrome hiperquinético de la niñez sin hiperactividad y trastornos no especificados de la conducta.
Owens et al., 2010 (86)	Retrospectivo; 2003, EUA	Farmacoterapia para insomnio en niños usando una encuesta enviada a miembros de la academia americana de psiquiatría del niño y adolescente.	ASG	Los ASG fueron usados por alrededor de la mitad de los encuestados en niños con retraso mental/retraso en el desarrollo o trastornos del ánimo en comparación con menos de un tercio de los niños con TDAH o trastorno de ansiedad.
Crystal et al., 2009 (29)	Retrospectivo; 2004, EUA	Uso de AP a partir de datos de siete estados de EUA de <i>Medicaid</i> .	APG y ASG	De los pacientes que utilizaban AP, alrededor de 3,3% tenía un diagnóstico de esquizofrenia y el 18,7% tenía un diagnóstico de trastorno bipolar. Otros diagnósticos que motivaban la prescripción en esta muestra incluyeron: TDAH (29,1%), trastorno de conducta disruptiva sin TDAH (8,9%), ansiedad o depresión (9,1%) y autismo (4,9%). Aproximadamente el 9,1% no presentaba diagnóstico psiquiátrico. En 2004 casi 3/4 partes de los jóvenes tratados con AP fueron tratados para condiciones no aprobadas por la FDA.

Continuación Tabla 7 Estudios de uso *off label* de AP en niños y adolescentes

Autor y año del estudio	Diseño del estudio, período y país	Objetivo del estudio y características de los pacientes	Tipo de AP	Hallazgos más relevantes
Koelch et al., 2009 (87)	Transversal; 2003-2006, Alemania	Medicación psicotrópica entre 17.450 sujetos de edades entre 0-17 años de 167 comunidades.	No especificada	Entre las medicaciones psicotrópicas usadas, casi un tercio fueron AP. Más de 4/5 de los usuarios eran de sexo masculino. La gran proporción de pacientes que utilizaban AP eran de status económico y social bajo. La tasa de uso fuera de indicación fue la más alta para los AP. Las indicaciones variaban e incluían trastornos por tics, problemas de comportamiento (agresividad o TDAH). La tiaprida fue usada para trastornos por tics y los otros ASG usados fueron la olanzapina y la risperidona.
Crystal et al., 2009 (29)	Transversal; 1996-2006, EUA	Uso de AP de manera privada (1996, N= 349; N= 17.523) y asegurados por <i>Medicaid</i> (2001, N= 51.093; 2004, N= 88.096), en pacientes entre 6-17- años.	APG y ASG	En 2004, casi tres cuartas partes de los jóvenes tratados con AP de <i>Medicaid</i> fueron diagnosticados solamente con condiciones para las cuales no existía indicación de la FDA; mientras para los asegurados privados esta proporción fue más del 70%. Los diagnósticos que representaron más de un tercio de los niños y adolescentes de <i>Medicaid</i> fueron: TDAH sin esquizofrenia, autismo o trastorno afectivo bipolar. TDAH y los trastornos del comportamiento perturbador representaron una proporción menor en los de seguro privado (26,2%) que en los asegurados <i>Medicaid</i> (47%). El trastorno afectivo bipolar tenía una mayor proporción en los asegurados privados (22,9%) que en los asegurados por <i>Medicaid</i> (18,7%).
Doey et al., 2007 (91)	Transversal; año desconocido, Canadá	Patrones de uso de ASG y prácticas de monitorización reportadas por psiquiatras infantiles y pediatras.	ASG	El AP más comúnmente prescrito fue la risperidona (69%). Los diagnósticos incluían: trastorno psicótico, trastorno del ánimo, ansiedad, trastorno generalizado del desarrollo. Hubo prescripción para síntomas tales como agresividad, baja tolerancia a la frustración y desregulación afectiva. De todas las prescripciones, el 12% fueron para niños menores de nueve años.
Cascade et al., 2007 (92)	Transversal; 2006, EUA	El uso de AP en niños entre 0-17 años usando el "Vector One National and Prescription Drug and Diagnoses Audit".	ASG	El síndrome hiperquinético representó el 16% de uso de AP.

Continuación Tabla 7 Estudios de uso *off label* de AP en niños y adolescentes

Autor y año del estudio	Diseño del estudio, período y país	Objetivo del estudio y características de los pacientes	Tipo de AP	Hallazgos más relevantes
Zito et al., 2007 (100)	Transversal; 2001, EUA	Uso de medicación psicotrópica en 274.518 preescolares asegurados en <i>Medicaid</i> (edad entre 2-4 años).	APG y ASG	En total, el 2,3% de preescolares recibieron medicación psicotrópica y los AP representaron 17% del total de medicamentos psicotrópicos (96% fueron ASG)
Rawal et al., 2004 (81)	Retrospectivo; 1999-2000, EUA	Uso de AP en tratamiento residencial en niños y jóvenes entre 4-20 años.	No especificada	De los pacientes jóvenes que recibieron AP, el 42,9% no tenía historia de psicosis. Factores asociados con la prescripción de AP en jóvenes no psicóticos fueron déficit de atención/impulsividad, agresión física, fuga, conducta de abuso sexual y conducta criminal.
Zito et al., 2000 (101)	Transversal; 1991-1993-1995, EUA	Medicación psicotrópica en preescolares, datos del programa <i>Medicaid</i> y un grupo modelo remunerado de la Organización de Mantenimiento de la Salud.	No especificada	En 1995, la prevalencia de AP fue 0,9/1.000, la cual fue relativamente estable a través del período de estudio, lejos del uso de psicoestimulantes y antidepresivos.

Tomada y adaptada de Carton et al.(102)

1.5 Farmacología de los antipsicóticos en niños y adolescentes

La farmacología de los AP no fue un objetivo de nuestro estudio. En este estudio nos centramos en los aspectos relacionados con las diferencias entre adultos y niños. Es común distinguir entre antipsicóticos clásicos y atípicos. La distinción inicialmente se propuso para señalar los AP que presentaban menos efectos extra piramidales, lo que se relaciona con el antagonismo D2 (incluso para cada AP varía de manera específica su efecto en el receptor D2) (103). En todo caso, ambos grupos engloban un grupo heterogéneo de sustancias en muchos aspectos incluyendo la prevalencia de efectos extra piramidales (104). Suele considerarse que muchos antipsicóticos atípicos tienen un peor perfil de efectos adversos metabólicos respecto a los típicos. A modo explicativo consideramos antipsicóticos típicos o de segunda generación (que incluyen clorpromazina, haloperidol, levomepromazina pimozida y tiaprida) y antipsicóticos atípicos (que incluyen aripiprazol, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sulpirida y ziprasidona). En nuestra serie los niños apenas aparecen tratados con antipsicóticos clásicos, la mayoría se encontraban en tratamiento con antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG).

Los fármacos AP difieren en sus efectos sobre los sistemas neuroreceptores cerebrales. La acción de los AP sobre los diferentes receptores dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos y colinérgicos se relaciona directamente con sus efectos terapéuticos y sus efectos adversos (105). La edad es, junto con los factores genéticos, uno de los factores que más influye sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos y por tanto en sus efectos (106). A continuación, se describen algunas particularidades farmacocinéticas en los diferentes grupos pediátricos. Estas características pueden influir en la eficacia y seguridad de los fármacos en los diferentes grupos de edad pediátrica:

- Los lactantes tienen una baja afinidad de la unión fármaco-proteínas, lo que afecta al volumen de distribución, así como cambios en la proporción músculo/grasa.

- La actividad de las enzimas metabolizadoras a nivel hepático es baja en neonatos prematuros y recién nacidos, resultando en la prolongación de la vida media de algunos fármacos (107,108). La actividad de las enzimas metabolizadoras hepáticas varía considerablemente durante la pubertad. Durante esta etapa de desarrollo, muchos de los medicamentos que se usan para enfermedades crónicas, tales como la depresión y la epilepsia, se eliminan de forma distinta a nivel hepático y las dosis usadas para enfermedades crónicas antes de la pubertad pueden llegar a ser demasiado altas o demasiado bajas cuando el paciente está en la pubertad (109).
- La función renal no está madura hasta el primer año de vida, lo cual debe ser considerado cuando se usan fármacos de eliminación renal.
- Los lactantes y los niños pequeños tienen una diferente superficie corporal total y proporción de masa corporal que los adultos.

1.5.1 Farmacocinética de los antipsicóticos en niños y adolescentes

Existen gran cantidad de procesos y cambios fisiológicos entre la niñez y la edad adulta. Estos cambios en el desarrollo pueden afectar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los AP. Los cambios en el desarrollo que puede afectar la absorción de medicamentos incluyen cambios el vaciamiento gástrico, tiempo en el tránsito intestinal, cambios en el pH intestinal, cambios en los transportadores intestinales y en las enzimas involucradas en el metabolismo del primer paso (110).

Los cambios que pueden afectar la distribución de los fármacos incluyen cambios en los compartimentos de fluidos corporales y las relaciones entre los fluidos extra e intracelulares (110). Por ejemplo, el porcentaje de agua corporal total es de 78% en neonatos y solamente el 55% en adultos. En la adolescencia, junto al marcado crecimiento del tamaño corporal, hay una redistribución de los compartimentos del cuerpo. En los varones, el porcentaje de agua total corporal se incrementa y parte de la grasa corporal disminuye, mientras que lo contrario ocurre en las niñas (111). Generalmente, los niños tienen un porcentaje más bajo de grasa corporal que los adultos y la unión de fármacos a proteínas ocurre en un menor grado en los niños más

pequeños, que en los niños más grandes y adultos (110). También la barrera hematoencefálica puede ser más permeable en niños que en adultos.

Existen también cambios en el desarrollo del metabolismo hepático, que se reflejan en la relación tamaño del hígado/superficie corporal (el tamaño del hígado es mayor en los lactantes con relación al resto del cuerpo, respecto a los niños mayores y a los adultos). Ejemplos de diferencias bioquímicas metabólicas incluyen la glucoronidación y la sulfatación, las cuales están poco desarrolladas en los lactantes (110). Las dos enzimas CYP450 más importantes en la psicofarmacología pediátrica son el CYP3A4 y el CYP2D6, los cuales están implicados en el metabolismo de la mayoría de los fármacos psicotrópicos. En la Tabla 8 se detallan las principales enzimas metabolizadoras para cada AP.

Tabla 8 Principales vías de metabolización de los AP

Fármaco	Principales enzimas metabolizadoras
Aripiprazol (73)	2D6 > 3A4
Clozapina (74)	1A2 (30%)
	>2C19 (24%)
	>3A4 (22%)
	>2C9 (12%)
	>2D6 (6%)
Olanzapina (75)	1A2
	2D6
	3A4
Paliperidona(76)	<10 % aclaramiento hepático
Risperidona (77)	2D6 > 3A4
Quetiapina (112)	3A4
Ziprasidona (80)	Aldehído oxidasa (2/3)
	>3A4 (1/3)

Los cambios en el desarrollo pueden afectar la eliminación de los fármacos que incluyen una disminución en la tasa de filtración glomerular, la cual es más baja en neonatos y se incrementa gradualmente hasta la edad adulta. La absorción y secreción es mayor en adultos que en niños y lactantes (110).

La farmacocinética de muchos fármacos psicotrópicos ha sido estudiada en niños y adolescentes. Los detalles sobre los aspectos farmacocinéticos se muestran en la Tabla 9. Sin embargo, se observa una considerable variabilidad entre los sujetos, de modo que pueden aparecer durante su uso clínico importantes diferencias individuales en los efectos farmacológicos a lo largo del tratamiento (111).

1.5.2 Farmacodinamia de los antipsicóticos en niños y adolescentes

Los neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la norepinefrina, y sus receptores sufren cambios importantes durante el desarrollo (113). La densidad de receptores tiende a alcanzar su punto máximo en los años preescolares y, después, progresivamente va declinando hasta la adolescencia tardía donde alcanza los niveles del adulto (114). El impacto de los cambios del desarrollo en la actividad farmacológica y las posibles implicaciones para la eficacia y seguridad de los AP son todavía poco conocidos. Sin embargo, se han observado diferencias en la eficacia y seguridad entre niños y adultos, que sugieren que el desarrollo puede influir significativamente en el efecto de los fármacos, por ejemplo los AP suelen provocar efectos metabólicos más importantes en los jóvenes que en los adultos (115).

Tabla 9 Farmacocinética de los AP en niños y adolescentes

Fármaco	Trastornos psiquiátricos	Nº de sujetos	Edad (en años)	Dosis (mg /día)	Hallazgos farmacocinéticos	Referencias
Aripiprazol	Desórdenes psiquiátricos	21	10-17 años	20-30 mg	La farmacocinética del aripiprazol fue lineal y similar a los valores previamente reportados para adultos con esquizofrenia o con trastornos esquizoafectivos. La C_{ss} de los niños fue ligeramente más alta que en adultos.	(116)
	Trastorno de conducta	12	6-12 años	1-10 mg	El estado estacionario de los niveles plasmáticos de aripiprazol fue alcanzado a los 14 días, después de la dosificación de una vez al día. Los valores de C_{max} y el AUC fueron linealmente proporcionales a las dosis administradas por vía oral.	(117)
	Esquizofrenia	33	3,5-21,6 años	5-30 mg	Las concentraciones séricas de aripiprazol y de dehidroaripiprazol se correlacionaron con la dosis oral administrada. Los datos mostraron una alta variabilidad inter e intraindividual. La C_{ss} fue similar entre adolescentes y adultos.	(118)
Clozapina	Esquizofrenia	6	9- 16 años	100-300 mg	C_{ss} de norclozapina excedió las de clozapina (especialmente en niñas); la fracción total del antipsicótico en C_{ss} estuvo dentro del rango de la C_{ss} del adulto.	(119)
Olanzapina	Esquizofrenia	8	6-18 años	2,5-20 mg	Farmacocinética lineal desde 5 a 20 mg /día; C_{ss} estuvieron dentro del rango los pacientes adultos no fumadores. Fue hallado que el aclaramiento plasmático fue más bajo en adolescentes comparado con el descrito en adultos.	(120)
	Desórdenes psiquiátricos	122	10-21 años	2,5- 40 mg	Aunque se encontró gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas de olanzapina en niños, se observó que la magnitud fue similar que la observada en adultos.	(121)
	Desórdenes de espectro de esquizofrenia	85	10-21 años	2,5-40 mg	Variabilidad intraindividual en olanzapina y metabolitos en C_{ss} fue también grande, limitando potencialmente el valor de la monitorización terapéutica de fármacos y sugiriendo que la modificación de la dosis no debería realizarse normalmente sobre la base de una sola medición.	(122)
Quetiapina	Trastorno de conducta	16	6-12 años	75-300 mg	La farmacocinética fue lineal y apoyó la dosificación de dos veces al día, como en adultos.	(123)
	Trastornos psicóticos	21	13-18 años	100-800 mg	Gran variabilidad, con un 41% de C_{ss} por debajo y un 24% por encima del rango terapéutico del adulto.	(124)
	Trastornos psicóticos	28	10-17 años vs. adultos	800 mg (600 mg)	Niños y adultos demostraron farmacocinética similar de olanzapina y norquetiapina.	(125)

Continuación Tabla 9 Farmacocinética de los AP en niños y adolescentes

Fármaco	Trastornos psiquiátricos	Nº de sujetos	Edad (en años)	Dosis (mg /día)	Hallazgos farmacocinéticos	Referencias
Quetiapina Fumarato	Trastornos psicóticos	10	12-16 años	100-800 mg	La farmacocinética fue proporcional a la dosis y similar que en los adultos.	(126)
Paliperidona	Trastorno del espectro de la esquizofrenia	25	10-17 años	4-12 mg	La C_{ss} fue alcanzada dentro de los 4-5 días de la dosificación, los parámetros farmacocinéticos fueron consistentes con las observaciones de los adultos. La exposición plasmática (C_{max} y AUC) se incrementó con el incremento de la dosis.	(127)
Risperidona	Trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo	19	4-15 años	0,25-2,5 mg	Se encontró una gran variabilidad interindividual. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los de los adultos	(128)
	Trastornos psiquiátricos y del desarrollo	107	7-17 años	0,03 mg/kg/día	En pacientes jóvenes, tratados de manera crónica, el metabolismo de la risperidona depende de la etapa del desarrollo sexual. Mientras que para la 9 hidroxirisperidona varía con la grasa corporal.	(129)
	Trastornos del espectro autista	20	3-10 años	0,75-2 mg/día	No hubo correlación entre los niveles plasmáticos totales de risperidona, su metabolito activo y la respuesta clínica.	(130)
	Síntomas impulsivos y agresivos	103		0,25-1,5 mg	Relación lineal entre la dosis de risperidona y la concentración sérica de la sustancia activa. No hubo correlación entre la concentración y el efecto terapéutico o los efectos secundarios.	(131)
	Trastornos del comportamiento y psicóticos	24	6-17 años	0,25-2,5 mg y 0,75 -6 mg	Exposición a la fracción activa total fue ligeramente más baja en niños que en adolescentes. Esta fue similar en metabolizadores extensos y en pobres metabolizadores.	(132)
Ziprasidona	Trastorno de Tourette y trastorno crónico de tic	24	7-16 años	5-20 mg	Farmacocinética lineal y exposición relacionada con la dosis la cual fue comparable con los datos de los adultos.	(133)

Tomada y adaptada de Whitney 2015 (134)
AUC: área bajo la curva
 C_{ss} : Concentración en estado estacionario.
 C_{max} : Concentración máxima.

Los datos reportados en la literatura sugieren que, durante la adolescencia, tanto en primates como en roedores, hay un aumento de la dopamina cerebral funcionalmente disponible, aunque existen diferencias con respecto a las regiones afectadas. Datos en primates han mostrado que las concentraciones de dopamina en los tejidos corticales y subcorticales aumentan durante la adolescencia (135,136). Además, la inervación dopaminérgica de la corteza frontal también se afecta mayormente durante la adolescencia en relación con la infancia y la edad adulta, específicamente en la capa III, que contiene células piramidales responsables del procesamiento de la información cortico-cortical (137). Adicionalmente, la densidad de los receptores D1 y D2 parecen aumentarse durante la adolescencia en comparación con la edad adulta tanto en las regiones corticales como subcorticales, aunque los picos en la densidad de los receptores ocurren durante la infancia (138). Todos estos cambios podrían modificar la respuesta farmacológica y podrían influir en la aparición de efectos adversos.

Los AP antagonizan de manera selectiva y específica las acciones de la dopamina y de los antagonistas dopaminérgicos porque bloquean receptores dopaminérgicos presinápticos y post-sinápticos. El subtipo de receptor preferentemente afectado es variable (106). Los AP muestran afinidad por todos los subtipos de receptores dopaminérgicos comportándose como antagonistas, pero su máxima afinidad se expresa por el grupo de los D2, D3, D4 y especialmente por el D2. De hecho, existe una óptima correlación entre la afinidad de los AP por este subtipo y las concentraciones clínicamente eficaces en el paciente esquizofrénico, la única excepción es la clozapina, que se desvía de la línea de correlación, pero retoma a ella si se considera su afinidad por el subtipo D4. Existe también una buena correlación entre ocupación de receptores y algunos de los efectos secundarios de los AP, en particular la aparición de efectos extra piramidales y el aumento de prolactina (106).

El principal mecanismo de acción de los APG es a través del antagonismo de manera selectiva de las acciones de la dopamina y de los receptores D2 dopaminérgicos primariamente localizados en el núcleo estriado ventral (139). Adicionalmente los ASG, también antagonizan potentemente los receptores endógenos serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Se cree que esto modula la liberación de dopamina en las cuatro principales vías del

cerebro (140). El antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} es probablemente responsable de la disminución de los efectos adversos motores, los cuales incluyen los síntomas extra piramidales (disonías, disquinesias, acatisia y parkinsonismo) y disquinesia tardía (141). Adicionalmente, los ASG son menos propensos a producir hiperprolactinemia (142) y síndrome neuroléptico maligno que los APG (143). Los ASG y los APG de baja potencia, se unen también a los receptores serotoninérgicos, alfa adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos, que pueden predecir en parte los efectos terapéuticos y adversos durante el tratamiento con un fármaco en particular (105).

El objetivo general del tratamiento AP es reducir las vías de hiperactividad dopaminérgica que al menos en parte median la psicosis, la manía, los tics y la agresión. Simultáneamente se deben preservar las vías que regulan los movimientos motores, la secreción de prolactina y especialmente la cognición y la motivación. Además, las áreas con hipoactividad dopaminérgica deberían idealmente recibir una mayor entrada de dopamina. Es decir, un beneficio potencial de los agonistas parciales de la dopamina (144). La Tabla 10 resume la afinidad de los AP seleccionados para neuroreceptores relevantes (144). Un estudio publicado por Correll mostró los valores de la constante de inhibición (K_i) que es la concentración nano molar de un fármaco que se requiere para ocupar el 50% del tipo de receptor específico. La dosificación, el grado de ocupación del receptor y la actividad intrínseca en el receptor al que se une el AP son determinantes importantes de sus efectos terapéuticos y adversos. Si un medicamento tiene actividad agonista intrínseca, el bloqueo funcional del 50% se reduce por la cantidad de esa actividad intrínseca. Por lo tanto, la concentración de un agonista parcial necesita ser aumentada en aproximadamente la misma cantidad de la actividad intrínseca para alcanzar el 50% del bloqueo funcional. Con un antagonista completo, aproximadamente 60-75 % de la ocupación del receptor de dopamina es necesaria para la eficacia AP. Con un agonista parcial (por ejemplo, aripiprazol), la ocupación del receptor no es equivalente al bloqueo y se requiere un mayor grado de ocupación (al menos 80-85%) para alcanzar el mismo nivel de bloqueo terapéutico (145).

Dado que los AP varían en su afinidad por los receptores de dopamina, el bloqueo activo de los receptores de dopamina D2 se consigue a niveles de dosis muy distintos y se logra

un bloqueo adecuado de dopamina antes, alrededor o sólo después de que la concentración AP sea suficiente para bloquear otros sistemas de receptores. Como resultado, los efectos (adversos) asociados con el bloqueo de los otros receptores, se producen dentro del espectro de dosis requerido para mantener la eficacia AP.

Tabla 10 Afinidad de los AP seleccionados para neurorreceptores relevantes (144)

Perfiles farmacodinámicos: afinidad de unión a receptor (Ki)								
Receptor	AMI	ARI	CLO	OLA	PALI	RIS	QUE	ZIP
D ₂	1,3 _c	0,66 _{b,c}	210	20	2,8	3,77	770	2,6
5-HT _{1A}	> 10,000 _d	5,5 _{b,c}	160	610	480	190	300	1,9 _{b,c}
5-HT _{2A}	2,000 _d	8,7 _c	2,59	1,5	1,2	0,15	31	0,12
5-HT _{2c}	> 10,000	22 _c	4,8	4,1	48	32	3,5	0,9
α ₁	7,100 _d	26 _c	6,8	44	10	2,7	8,1	2,6
α ₂	1,600 _d	74 _b	158	280	80	8	80	154
H ₁	> 10,000 _e	30 _c	3,1	0,08	3,4	5,2	19	4,6
M ₁	N/A	6,780 _c	1,4 _c	2,5 _c	> 10,000 _c	> 10,000 _c	120 _c	300 _c
M ₂	N/A	3,510 _c	204 _c	622 _c	> 10,000 _c	> 10,000 _c	630 _c	> 3,000 _c
M ₃	N/A	4,680 _c	109 _c	126 _c	> 10,000 _c	> 10,000 _c	1,320 _c	> 1,300 _c
M ₄	N/A	1,520 _c	27 _c	350 _c	> 10,000 _c	> 10,000 _c	660 _c	> 1,600 _c

- a Datos representados como la constante de equilibrio (Ki) (nM), por ejemplo, concentración nanomolar de AP que se necesita para bloquear el 50 % de los receptores in vitro. Por tanto, un número bajo, denota una afinidad y una unión fuerte al receptor.
 - b Agonismo parcial
 - c Datos de receptores clonados de humanos.
 - d Datos extraídos de ratas
 - e Datos extraídos de cerdos de Guinea.
- AMI (amisulprida), ARI (aripirazol), CLO (clozapina), OLA (olanzapina), PALI (paliperidona), RIS (risperidona), QUE (quetiapina) y ZIP (ziprasidona).

1.6 Seguridad de los antipsicóticos en la población pediátrica

La importancia de estudiar los efectos adversos de los ASG en la población pediátrica y adolescente ha sido subrayada principalmente debido a que el efecto de los ASG en niños y adolescentes no puede ser inferido del efecto observado en adultos (146,147). Niños y adolescentes no son solamente más vulnerables a los efectos adversos, sino también más sensibles al impacto negativo de su propia imagen corporal y autoestima que los adultos (148). Por otra parte, la presencia de un trastorno psicótico o de un importante trastorno de ánimo constituye un riesgo de por sí para tener complicaciones

metabólicas respecto a la población en general (149–152). En la población pediátrica los efectos adversos se relacionan no solo con el tratamiento AP en sí, la edad en sí misma y el diagnóstico de trastorno psicótico o del estado de ánimo influyen negativamente en la posible aparición de problemas de seguridad.

1.6.1 ASG y alteraciones extrapiramidales

Los desórdenes de movimiento, llamados síntomas extrapiramidales (SEP) han sido históricamente los eventos adversos más comunes por los que acudían a los servicios de urgencias los pacientes en tratamiento con AP. Estos efectos incluyen distonía aguda y crónica (contracciones involuntarias sostenidas causando torceduras, movimientos repetitivos o posturas anormales), parkinsonismo (rigidez, tembor, bradiquinesia e inestabilidad postural), acatisia (una sensación de malestar, que se manifiesta por la imposibilidad de sentarse y la necesidad de moverse), y disquinesia tardía (movimientos anormales crónicos y persistentes tales como muecas, movimientos de la lengua, golpeo del labio, fruncir de los labios, parpadeo ocular excesivo y movimientos rápidos e involuntarios del tronco, torso y dedos).

Comparados con los APG, los ASG han sido considerados de bajo riesgo para SEP, sin embargo, el riesgo no está ausente y los niños y adolescentes parecen ser más sensibles a los SEP que los adultos (142,153,154). Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados demostró un alto riesgo de SEP con risperidona, aripiprazol y olanzapina, comparado con placebo, mientras quetiapina y clozapina parecen ser más neutrales en este aspecto (154). Carbon et al. estudiaron la incidencia de SEP en una gran cohorte de pacientes pediátricos seguidos durante tres meses (155). La incidencia de parkinsonismo relacionada con fármacos fue del 15,2%, con la tasa más alta para el aripiprazol (27,2%) y la más baja para la quetiapina (1,5%). La incidencia general de aparición de disquinesia durante tres meses de tratamiento fue de 8,28% y variaba desde 4,41% para la risperidona a 26,6% para la ziprasidona. La incidencia general de acatisia fue de 4,8% sin diferencias entre ASG. En el análisis multivariante llevado a cabo, un efecto significativo del tipo de medicamento fue detectado para quetiapina y olanzapina (bajo riesgo de SEP) y ziprasidona (alto riesgo de SEP). El parkinsonismo fue asociado con altas dosis, edad avanzada y funcionalidad basal baja,

mientras que las tasas de titulación fueron debatidas como un posible factor desencadenante.

Adicionalmente, la polimedicación ha sido asociada con un aumento de la tasa de tremor y disquinesia (156). Eventos adversos neurológicos de la risperidona, quetiapina y olanzapina fueron explorados en una muestra de 256 sujetos tratados en un lapso de un año (157). La risperidona presentó más disquinesia y parkinsonismo, mientras que quetiapina fue asociada con menos eventos adversos neurológicos. La edad más temprana, los síntomas psicóticos y la alta exposición acumulada se relacionaron con mayor riesgo de disquinesia tardía.

En estudios realizados con haloperidol y otros APG se objetivó que estos inducen más frecuentemente reacciones distónicas en jóvenes que en adultos (158). El tratamiento con risperidona ha sido asociado con tasas más altas de temblor y distonía que otros ASG (159). Sin embargo, las discrepancias metodológicas, la heterogeneidad en las poblaciones de los estudios, los períodos de seguimiento y los esquemas de dosis, hacen que esta observación no sea concluyente. Correll et al. han realizado una revisión sobre los efectos secundarios crónicos de los ASG en población pediátrica que ha mostrado tasas relativamente bajas de discinesia tardía en un año (0,4%) (160). Sin embargo, estos resultados fueron limitados por el pequeño tamaño de la muestra de los estudios con ASG distintos a la risperidona y por el uso de dosis relativamente bajas, lo que puede haber encubierto un mayor riesgo potencial de discinesia tardía en niños y adolescentes con dosis totales de ASG y por más prolongado tiempo de tratamiento.

1.6.2 ASG y alteraciones metabólicas

Desde la comercialización de los ASG, la mayor preocupación en relación con su perfil de seguridad, tanto en adultos como en niños, se ha centrado en los efectos cardiometabólicos (peso, IMC, lípidos, glucemia) de esta clase de fármacos. De estos efectos, el aumento de peso y los trastornos metabólicos son altamente prevalentes, son difíciles de manejar y pueden tener consecuencias a largo plazo (161). El aumento de peso y la obesidad tienen una relación directa con la diabetes, las dislipidemias y la hipertensión, los cuales son importantes factores de riesgo de morbilidad-mortalidad

cardiovascular (162). Este problema aumenta de relevancia si consideramos que muchas de estas patologías psiquiátricas son crónicas y por tanto los niños podrían estar expuestos a estos fármacos durante varios años.

El síndrome metabólico en niños es una constelación de hallazgos físicos y de laboratorio, que es más común en pacientes obesos y predispone a niños y adultos a enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La ocurrencia de síndrome metabólico en pacientes jóvenes predice aterosclerosis temprana y enfermedad vascular como a los adultos (163). En los niños, los parámetros de valores normales que son parte del síndrome metabólico cambian con la edad, la altura y el sexo, por tanto, criterios modificados han sido propuestos para uso en niños y adolescentes (105,146,164). Esta preocupación ha hecho que se desarrollen guías específicas para la monitorización de estos eventos, a pesar de esto la adherencia a estas guías por parte de los profesionales médicos ha sido sub óptima (165).

1.6.3 ASG y aumento de peso

El aumento de peso y la obesidad son una de las mayores preocupaciones respecto al uso de ASG en la población infantojuvenil, ya que existe un riesgo secundario de Síndrome Metabólico (SM) y posteriormente de enfermedad cardiovascular. La extensión de los resultados de los adultos como guía para el tratamiento en niños y adolescentes no es apropiada. Comparado con los adultos, los niños tienen un rápido crecimiento de tejidos, mayor proporción de masa de tejido hepático, más cantidad de agua en el tejido extracelular y mayores tasas de filtración glomerular, baja unión a proteínas, la grasa magra es menor y la liberación de las hormonas sexuales es más activa durante la adolescencia (166). Resultados de un estudio llevado a cabo entre 2001 y 2007, con datos recogidos de jóvenes no tratados previamente con AP, mostraron un aumento de peso durante los primeros tres meses de tratamiento con todos los ASG, para cada uno de los ASG el incremento medio fue de: 8,5 kg para olanzapina, 6,1 kg para quetiapina, 5,4 kg para risperidona y 4,4 kg para aripiprazol (115). Una revisión sistemática de estudios controlados con placebo, independientemente del diagnóstico que había motivado la prescripción, que incluyó más de 3.000 pacientes mostró resultados similares. La olanzapina fue el ASG que más aumento de peso causó, seguido

de clozapina, risperidona, quetiapina, y por último aripiprazol y ziprasidona (163). Comparado con clozapina, olanzapina y risperidona, los APG fueron asociados con un aumento significativamente menor de peso (167–169).

El aumento de peso se asocia con importantes efectos negativos que incluyen morbilidad médica (tales como diabetes, hipertensión, dislipidemia y osteoartritis), aislamiento social, incumplimiento terapéutico y baja autoestima (153,170). El aumento de peso es también considerado un importante precursor de efectos metabólicos, incluyendo obesidad, hipertensión, hiperglucemia, niveles anormales de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL) e hipertrigliceridemia (170). El tratamiento AP, en particular con clozapina y olanzapina está asociado con niveles altos de glucosa y de lípidos (153,170). Adicionalmente estas alteraciones pueden estar relacionadas con otros factores tales como la resistencia a la insulina o la predisposición genética (146,153). La monitorización cuidadosa de la ganancia de peso en niños y adolescentes tratados con AP está ampliamente recomendada (146,170).

1.6.4 ASG y DM tipo 2

El rápido aumento de peso y las alteraciones metabólicas producidas por el uso de los ASG ha sido asociada con el riesgo aumentado de DM tipo 2 (171). Además, Teff et al. han demostrado que los ASG están asociados con una desregulación post-prandial de insulina independientemente de la ganancia de peso (172). Estos datos se han confirmado mediante grandes estudios fármaco-epidemiológicos (173,174). Un estudio de cohorte retrospectiva del programa *Medicaid* de Tennessee (EUA) comparó 28.858 jóvenes que comenzaron tratamiento con AP (87,7% ASG y 40% risperidona) y 14.429 controles, que comenzaron con otro tipo de fármacos (estabilizadores del ánimo, estimulantes, antidepresivos, α estimulantes y benzodiazepinas) (175). Los resultados mostraron que el primer grupo presentaba un riesgo aumentado tres veces de desarrollar DM tipo 2; este riesgo se incrementaba significativamente con el incremento de la dosis acumulada y permanecía alto un año después de la discontinuación del tratamiento. Los resultados fueron similares cuando la cohorte fue limitada a niños entre 6 y 17 años de edad (175). Otro estudio realizado por Shon et al., reportó resultados similares con un incremento del riesgo a desarrollar DM tipo 2 en usuarios

de AP. Esta diferencia de riesgo entre los que recibían y los que no recibían ASG, fue evidente después de cuatro a seis meses de tratamiento (176).

Recientemente, se han publicado diferentes estudios con el objetivo de conocer la incidencia de DM tipo 2 en pacientes *naïve* usuarios de ASG. Un estudio que incluyó una muestra de 1.328.985 jóvenes entre 10 y 18 años (107.551 en tratamiento con ASG, 38,9% consumidores de risperidona) objetivó una incidencia de DM tipo 2 del 0,4% en los pacientes que iniciaron tratamiento con ASG frente al 0,2% en los que no iniciaban ASG. Los autores concluían que los ASG incrementan el riesgo de DM tipo 2 (OR. 1,51, IC. 1,35–1.69; $P < 0,001$). La media de tiempo entre la primera exposición al ASG y el diagnóstico de DM tipo 2 fue de 13,5 meses (DE 9,2). Además, el uso concomitante de estimulantes no redujo el riesgo, mientras que el uso concurrente de antidepresivos aumentó el riesgo aún más. Los autores demostraron que, comparado con la risperidona, los nuevos AP no fueron asociados con la disminución del riesgo de DM tipo 2 (177). En un estudio realizado por Arango et al., se encontró un incremento significativo de hiperglucemia en los pacientes a quienes se les prescribió risperidona comparado con otros ASG (178).

Galler et al., exploraron el control glicémico y metabólico en jóvenes diabéticos tipo 1 con o sin tratamiento AP. Ellos encontraron un mayor nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre los usuarios de ASG (179). En pacientes que reciben ASG, puede existir un efecto en la secreción de insulina (180). Pueden existir varios mecanismos subyacentes como el aumento del tejido adiposo que puede resultar en resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes. El aumento de los ácidos grasos podría alterar el metabolismo de la glucosa o la respuesta de las células beta-pancreáticas que puede estar disminuida (181).

1.6.5 ASG y dislipemias

El uso de ASG puede conducir a dislipidemias (154,182,183). El incremento del colesterol y los triglicéridos ocurre de manera temprana e incluso puede preceder al aumento de peso, mostrando un efecto molecular independiente de los relacionados con el efecto del peso (182).

Diferentes estudios en población pediátrica han confirmado estos hallazgos. Un estudio realizado en pacientes adolescentes y adultos con el primer episodio psicótico que recibían olanzapina, risperidona y haloperidol (184) objetivó un incremento rápido del peso y de los niveles de colesterol y triglicéridos durante el primer año de tratamiento. Arango et al., reportaron la asociación entre risperidona y el incremento en niveles de triglicéridos, y de olanzapina con incrementos en el colesterol total y en las lipoproteínas de baja densidad. En este estudio, la quetiapina no mostró impacto en los triglicéridos y el colesterol (185), pero otros estudios han reportado un incremento en tales parámetros (186,187). Aripiprazol y ziprasidona parecen producir menos dislipidemia que otros ASG, pero los datos están lejos de ser concluyentes (188).

1.6.6 ASG y seguridad cardiovascular

Las anomalías electrocardiográficas y arritmias- Torsades des pointes (TdP) han sido reportadas en pacientes en tratamiento con APG y ASG (189,190). Un intervalo absoluto de QTc de >450 ms o un incremento de 60 ms respecto a la basal se utilizan como umbral que requiere atención clínica (191,192), pero las arritmias han sido asociadas con valores de más de 500 ms o más (188).

Aunque una predisposición genética puede contribuir a la arritmogénesis inducida por AP, ya que hasta un 10% de los individuos que desarrollan TdP, presentan mutaciones asociadas con el síndrome de QT largo congénito (193), parece que la prolongación del QTc está parcialmente relacionada con la dosis. También se ha encontrado una correlación entre obesidad y QTc prolongado. Jansen et al., realizaron un metaanálisis sobre cambios en el intervalo QTc durante el tratamiento AP, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados y estudios abiertos. Este metaanálisis incluyó 5.423 pacientes con datos de QTc (edad media $12,8 \pm 3,6$ años, 32,1% de las niñas). Dentro del grupo, desde la línea de base hasta el punto final el aripiprazol disminuyó significativamente el intervalo QTc en 1,44 ms, mientras que se observó un modesto aumento con risperidona (+1,69 ms, IC +0,67 a +2,60; $P=0,001$) y especialmente con ziprasidona (+8,74 ms, IC +5,19 a +12,3; $P=0,001$). Sin embargo, comparado con el grupo placebo, ninguno de los AP en estudio causó un aumento en la incidencia de la prolongación del QTc (194). Estos datos son consistentes con los datos de los adultos (195).

Un estudio que incluía 216 pacientes pediátricos en tratamiento con olanzapina, quetiapina y risperidona, seguidos por 12 meses, no reportó incrementos en el intervalo QTc o en la frecuencia cardíaca; además no hubo valores de intervalo QTc >500 ms en cualquiera de las evaluaciones (196). Se encontró que la ziprasidona estaba asociada con una prolongación, pero no en la dispersión del QTc en un estudio con 29 pacientes. Basados en estos datos, el riesgo de la prolongación patológica del QTc parece ser bajo durante el tratamiento con AP en jóvenes sanos. No obstante, diferentes autores recomiendan realizar una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo individuales, así como de los efectos en el QTc para considerar que tratamiento AP es el más adecuado (197). Palanca-Maresca et al., sugieren que los niños adolescentes que inicien tratamiento con AP deben someterse a una evaluación de electrocardiograma basal antes de comenzar el tratamiento, en particular los pacientes que se encuentran en tratamiento concomitante con medicamentos para el TDAH o antecedentes familiares / personales de enfermedad cardíaca (198). Otro posible evento adverso cardíaco durante el tratamiento AP es la miocarditis. Este ha sido principalmente descrito para la clozapina en adultos con una frecuencia por encima del 3%. Los datos en pacientes jóvenes son escasos, pero se debe tener presente en tratamientos a largo plazo (155).

1.6.7 ASG y síndrome neuroléptico maligno

Una reacción adversa rara asociada con el uso de AP es el síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por rigidez muscular, hipertermia, disfunción autonómica, alteraciones en la esfera mental, necrosis muscular, leucocitosis y elevaciones sanguíneas de la creatina s (199). Los ASG también pueden producir SNM, pero con menor incidencia, menor gravedad clínica y resultados fatales menos frecuentes que los APG (199). Los hallazgos en la población pediátrica son similares. En una serie de casos de 23 pacientes con SNM, el tiempo de inicio variaba de inmediatamente a 56 días, los sujetos fueron predominantemente varones y ninguno de los casos motivó muerte o secuelas permanentes (200). Masi et al. reportaron una condición particular que puede ocurrir durante el tratamiento con ASG, denominado "Elevación Masiva Asintomática de Creatina kinasa (EMACK, en inglés: *massive Asymptomatic Creatine Kinase Elevation*). Esta entidad es una elevación de creatina kinasa (CK) aislada y asintomática, no

explicada por otra condición médica, neurológica o ambiental, sin otros signos de SNM. Ellos sugieren que el real EMACK presenta remisión espontánea y no representa un pródromo de SNM o rhabdomiólisis. Sin embargo, en estos casos debe realizarse una monitorización estricta (153).

1.6.8 ASG, prolactina y alteraciones sexuales

El bloqueo dopaminérgico del lóbulo anterior de la glándula pituitaria debido a los ASG se asocia a menudo con hiperprolactinemia. El aumento en los niveles de prolactina (PRL) puede causar ginecomastia, galactorrea, menstruación irregular y amenorrea en mujeres, disfunción sexual (disminución del deseo sexual, disfunción eréctil-eyaculatoria, disfunción orgásmica y sequedad vaginal), y reducción de la fertilidad (201). El hipogonadismo-hipogonadotrópico, junto con los niveles bajos de estrógenos y testosterona, puede reducir la densidad mineral ósea, y causar osteoporosis (202).

Los niños y adolescentes presentan un mayor riesgo de hiperprolactinemia, probablemente debido a una disminución de receptores relacionada con la edad (163,201,202). La risperidona y en menor grado la olanzapina y la ziprasidona parecen relacionarse con una incidencia mayor de elevación de PRL, mientras que quetiapina y clozapina parecen ser neutrales respecto a los niveles de PRL (153,202–204) y aripiprazol se relaciona a menudo con niveles bajos de PRL, debido a su agonismo parcial dopaminérgico (205). En cuanto a la risperidona, un metaanálisis realizado por Pringshiem et al. (154), encontró incrementos significativos en los niveles de PRL de la línea de base hasta el *endpoint* (12 semanas) de niños en tratamiento con risperidona comparado con niños tratados con placebo con una diferencia media de 44,57 ng/ml ($P < 0,00001$). Otro estudio reveló que hubo hiperprolactinemia durante el tratamiento con risperidona hasta en el 65,8% de los pacientes, usualmente sin signos ni síntomas (205). Este aumento en la PRL es dosis dependiente, y usualmente aparece en las primeras 4-8 semanas de tratamiento (202). Un estudio comparativo entre risperidona y quetiapina mostró un efecto menos pronunciado en los niveles de PRL.

A pesar de estos incrementos en la prolactina, existen pocos datos en relación con las consecuencias a largo plazo de la hiperprolactinemia. Basándose en los datos de dos

estudios de un año de seguimiento (206,207), la hiperprolactinemia no parece afectar el crecimiento ni la maduración sexual, pero incrementa el riesgo de ginecomastia (al menos la risperidona) (208). Aunque esto no puede ser totalmente descartado, la relación causal entre la elevación de los niveles de PRL producida por los AP y los prolactinomas es aún desconocida (203). Con respecto al aripiprazol, este produce una marcada reducción de los niveles de prolactina. En un estudio realizado por Safer et al., el 60% de los pacientes que fueron tratados con aripiprazol mostraron niveles subóptimos de PRL comparado al 8% de los pacientes no tratados. La disminución de PRL se relacionó con dosis altas y tratamientos más largos (209). El efecto de los niveles bajos de PRL de manera prolongada en el cerebro y en el desarrollo físico es desconocido (197).

1.6.9 ASG y la función tiroidea

Solo existen datos disponibles del efecto de la quetiapina sobre la función tiroidea. Se ha observado que la quetiapina disminuye los niveles en suero de la tiroxina total. Aunque el mecanismo de este efecto es desconocido, la tiroxina sérica libre (T4) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) generalmente permanecen en rangos normales en pacientes pediátricos que reciben quetiapina, sugiriendo estos hallazgos que los pacientes permanecen eutiroideos (146).

1.7 Estrategias y recomendaciones de seguimiento de niños y adolescentes en tratamiento con antipsicóticos

En general, es erróneo extrapolar los datos de seguridad de los fármacos de adultos a niños, dado que existen variaciones significativas debido a la edad y al desarrollo, además de diferencias en la farmacocinética y en la farmacodinamia. En este sentido es vital desarrollar métodos efectivos para la detección temprana de reacciones adversas a fármacos en niños, además de fomentar estudios epidemiológicos de seguridad (210). Los niños no son solo diferentes a los adultos, sino que además difieren mucho entre los grupos de edad. El crecimiento físico es evidente pero menos obvio es el curso de maduración de la función de los órganos y sistemas que es muy relevante en la evaluación del beneficio/riesgo de los medicamentos (211).

En 2004 el informe del *Royal College of Paediatric and Child Health* recomendó el uso de sistemas de farmacovigilancia dirigidos a monitorizar la seguridad de los fármacos en niños. La farmacovigilancia dirigida está enfocada a monitorizar los perfiles de seguridad de grupos específicos de fármacos con relación a reacciones adversas específicas. Este método ha llevado al desarrollo de guías basadas en la evidencia para reducir la toxicidad de grupos específicos de fármacos en la población pediátrica. En los últimos años se han adoptado iniciativas alentadoras para mejorar la situación de seguridad de los medicamentos en la población infantil (212). La OMS ha desarrollado varias iniciativas en colaboración con varios expertos en farmacovigilancia de todo el mundo. Estas iniciativas incluyen: promover la investigación, mejorar las formulaciones pediátricas, establecer y elaborar una lista de medicamentos esenciales para la población infantil (213). En la misma línea la Agencia Europea de Medicamentos (*en inglés: European Medicines Agency*) (EMA) ha impulsado una guía para llevar a cabo la farmacovigilancia de medicamentos utilizados por los niños, la cual establece la necesidad de incluir problemas pediátricos específicos en los planes de gestión de riesgo de los diferentes fármacos (214). Iniciativas de los órganos reguladores de medicamentos tanto americanos como europeos han trabajado para aumentar el número de ensayos clínicos en la población pediátrica con incentivos como la prolongación de la patente (215).

En general, durante la realización de los ensayos clínicos, las reacciones adversas raras y graves y los problemas específicos para ciertos grupos de riesgo, probablemente serán detectados con menor frecuencia. Por tanto, en la fase de post-comercialización, los clínicos, los centros de farmacovigilancia y las entidades reguladoras de medicamentos juegan un papel fundamental en la notificación, estudio y reporte de las reacciones adversas (216). Además, son necesarios esfuerzos para crear redes con diferentes profesionales sanitarios, implicados en la atención de niños y adolescentes para el uso seguro los fármacos en niños. Un ejemplo es la red nacional pediátrica Noruega, donde los médicos, las enfermeras y los farmacéuticos colaboran para un mejor uso y el uso seguro de los medicamentos en niños. Los esfuerzos locales y nacionales son necesarios y pueden proporcionar una visión de los riesgos específicos de los fármacos causados

por la etnicidad, genética, nutrición, enfermedades y comorbilidades, cultura, clima, sistema público de salud, y producción, regulación, uso y disponibilidad de fármacos.

Cabe resaltar la iniciativa europea llamada ***Global Research in Paediatrics*** que surgió con el objetivo de incrementar el conocimiento sobre el desarrollo, estudio y evaluación regulatoria de fármacos pediátricos, y como consecuencia aumentar el conocimiento para que el uso de fármacos sea seguro en niños (217). Otro ejemplo, es la red canadiense de hospitales infantiles creada para minimizar el riesgo de reacciones adversas medicamentosas mediante el uso de pruebas farmacogenéticas junto con la recopilación de informes de reacciones adversas de alta calidad. Parte del éxito de la iniciativa canadiense es la estrecha colaboración con los clínicos especialistas en pediatría, quienes reciben retroalimentación sobre sus contribuciones y reciben información sobre como los resultados compilados pueden aplicarse a su entorno clínico (218,219). La farmacovigilancia necesita ampliar sus objetivos más allá de la mera captura de nuevas asociaciones entre fármacos y eventos y abarcar una cuidadosa recopilación de las características de los pacientes (especialmente en pacientes pediátricos) y las circunstancias en torno a la notificación de las reacciones adversas a fármacos para proporcionar información esencial que ayudará a prevenir la aparición de reacciones adversas graves en la población pediátrica (211). MacMahon et al. reseñaron que existe una tremenda necesidad de sistemas de farmacovigilancia pediátricos que incluyan lo esencial para medir la seguridad en la fase post-comercialización. Detalles clínicos de todas las edades de la infancia, información sobre el número de pacientes expuestos al fármaco y un sistema amplio que sirva para detectar eventos adversos raros (220). En conclusión, los aspectos de seguridad de los medicamentos en pediatría se deben regir por las características específicas de la edad. Por tanto, el desarrollo de fármacos y los sistemas para su uso en la población pediátrica debe producirse teniendo en cuenta las necesidades específicas de los diferentes grupos de edad (211).

1.8 Métodos para la monitorización de los eventos adversos relacionados con psicofármacos en la población pediátrica

Está claro que los psicofármacos presentan eventos adversos en la población pediátrica dependientes del desarrollo que difieren de los observados en pacientes adultos. A pesar de esto, existe una falta de métodos estandarizados para evaluar la seguridad del

uso de AP en la población pediátrica. La evaluación óptima de los eventos adversos incluye una evaluación cuidadosa y exhaustiva del surgimiento de los síntomas, la frecuencia, la gravedad, las preocupaciones asociadas y cualquier impacto en el funcionamiento y la satisfacción con la vida de los pacientes. Las poblaciones pediátricas psiquiátricas presentan desafíos únicos para la recogida de los eventos adversos (221), ya que los niños pueden no ser informantes confiables debido a su edad, sus habilidades verbales, la autoconciencia y la capacidad de recordar los eventos cronológicamente. Los padres o cuidadores pueden centrarse naturalmente en los eventos adversos que se reconocen más fácilmente (por ejemplo, vómitos, aumento de la agresión) pero tienen dificultades para reconocer aquellos que pueden estar ocultos (por ejemplo, empeoramiento de la ansiedad o la tristeza). Además, la condición psiquiátrica que se está tratando puede en sí misma impedir el reporte preciso de los eventos adversos. Por ejemplo, los niños con ansiedad pueden experimentar síntomas somáticos prominentes (p ej., dolor abdominal, cefalea, tensión muscular) durante períodos de alta ansiedad y luchan por diferenciar estas experiencias de un efecto secundario de un medicamento. Un niño con un trastorno del espectro del autista puede tener problemas para reconocer y comunicar sus sentimientos y sensaciones corporales a los demás, lo que dificulta la capacidad de un padre para reportar con precisión un evento adverso.

Patologías de psiquiatría infantil pueden experimentar eventos adversos que son fenotípicamente muy similares, pero pueden tener diferentes mecanismos subyacentes y tratamientos (p ej., inquietud motora por acatisia frente a actividad motora incrementada debido a la hiperactividad). La Tabla 11 muestra un resumen de algunos de los métodos de monitorización utilizados hasta ahora (222), aunque los tres principales métodos actualmente utilizados para recoger los eventos adversos en los ensayos de psicofarmacología pediátrica son:

- 1) Interrogatorio en la consulta
- 2) Una lista de verificación basada en los efectos secundarios previamente reportados en otros fármacos de la misma clase
- 3) Método sistemático de indagación que cubre todos los sistemas corporales

Tabla 11 Métodos de monitorización de eventos adversos de psicofármacos en población pediátrica

Instrumento/método	Informante	Escala de información/puntuación	Ventajas	Inconvenientes
Interrogatorio durante la consulta	Paciente	Reporte espontáneo de los pacientes. Usualmente obtenido de manera rápida. ¿Ha cambiado algo desde la última visita?.	Breve. Disminución del riesgo de sesgo clínico en el reporte de los síntomas.	Se basa en los recuerdos del paciente. Existe el riesgo de errores de clasificación por parte del clínico, específicamente en los cambios de comportamiento. Depende de la capacidad del paciente para compartir los síntomas del desarrollo y/o personales. No es específico para la población pediátrica.
Lista de verificación específica para fármacos (SMART) (223)	Paciente	Lista de 11 preguntas. Los pacientes dan sus respuestas sobre las preguntas de eventos adversos al señalar los efectos secundarios relevantes.	Breve. Utiliza eventos adversos establecidos de medicamentos de una clase de medicamento similar.	No se usa de forma independiente: examen físico, análisis de sangre y exploración física para obtener detalles adicionales recomendados. No es una recolección exhaustiva de eventos adversos, limitada a los efectos secundarios conocidos para una clase de medicamento en particular. No es específico para la población pediátrica. No es longitudinal.
Lista de verificación específica para fármacos (Barkley's SERS)(224) (225)	Paciente (niño y cuidadores)	Lista de 17 ítems para el tratamiento con estimulantes. Escala Likert.	Breve. Específica para la población pediátrica. Dirigida a eventos adversos ambientales y físicos. Anima a los cuidadores y a los niños a completarla juntos para generar informes más precisos.	No es una recolección comprensiva de eventos adversos, limitada a efectos adversos para una clase de fármaco particular. No es comprensible. No es longitudinal.
Escala de recolección sistemática (SAFTEE-SI) (226)	Paciente y médico	Contiene 25 preguntas detalladas que van sistemáticamente dirigidas a 29 sistemas corporales. Clasificadas en cinco niveles de severidad. Toma entre 30-45 minutos para ser completada. Puede ser modificado para adaptarse a los ensayos clínicos específicos de manera apropiada. Se han sugerido preguntas de exploración para obtener más detalles.	Abarca todos los sistemas corporales. Desarrollada específicamente para estudios de psiquiatría. Recoge información sobre el inicio, duración, patrón y juicio de atribución. Los términos limitan la diferencia entre los síntomas físicos. Los formatos estandarizados aumentan la consistencia de los datos de los eventos adversos.	El tiempo y los costes para su realización dificultan su implementación. Todos los eventos adversos potenciales capturados hacen que los eventos emergentes del tratamiento sean difíciles de extrapolar. La definición para los síntomas de comportamiento no está clara y se superponen los síntomas. No es longitudinal, pero sí trata los intervalos de tiempo. No es específico para población pediátrica.
Escala de recolección sistemática (SMURF) (227)	Paciente (niño y médico)	Adaptada de la SAFTEE-SI. Compuesta de un interrogatorio general de preguntas y si la respuesta es afirmativa, entonces se completan las preguntas de revisión del sistema corporal y es completado un formulario del evento adverso.	Abarca una amplia gama de sistemas corporales. Es específica para psiquiatría y pediatría. Recoge información sobre el inicio, duración, patrón, estatus, severidad, posibles factores contribuyentes y acción tomada.	El tiempo y los costes para su realización dificultan su implementación. Formularios adicionales son requeridos para el seguimiento. No es longitudinal.

SAFTEE-SI Systematic Assessment for Treatment of Emergent Events-Specific Inquiry, SERS Side Effect Rating Scale, SMARTS Systematic Monitoring of Adverse Events Related to TreatmentS, SMURF Safety Monitoring Uniform Report Form. Tomada y adaptada de Coates et al.(222)

Aunque los métodos para evaluar los eventos adversos en la población pediátrica continúan mejorando, persisten varios desafíos. Los instrumentos que son creados para los ensayos clínicos pediátricos necesitan incorporar síntomas relevantes para esta población y considerar la naturaleza de los desórdenes para caracterizar mejor los eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento. Las mediciones basales de los eventos adversos que pueden seguirse de manera longitudinal permitirían que los síntomas experimentados antes del tratamiento farmacológico sean recogidos, así como también a lo largo del tiempo, lo que facilitaría la diferenciación de los eventos emergentes del tratamiento frente a los síntomas del trastorno psiquiátrico (222). Una consideración adicional es que estos métodos son utilizados en el desarrollo de ensayos clínicos, pero habitualmente no están incorporados en el contexto de la práctica clínica habitual.

El aumento del uso de medicamentos psicotrópicos en la población pediátrica hace que la necesidad de monitorización de la seguridad de los medicamentos sea crucial. En este sentido esta debería llevarse a cabo de forma más rigurosa, lo que proporcionaría datos para llevar a cabo una evaluación continua del riesgo-beneficio de este tipo de fármacos para esta población (222).

1.8.1 Estudios de monitorización de seguridad y de seguimiento específico de antipsicóticos en niños y adolescentes

El incremento en la prescripción de AP en niños y adolescentes y sus posibles efectos adversos en esta población junto con la preocupación sobre los efectos potenciales en el desarrollo físico y cerebral, ponen de relieve la importancia de identificar y desarrollar métodos válidos para detectar posibles eventos adversos asociados a la exposición a estos fármacos.

En los últimos años, diferentes autores y asociaciones internacionales advierten de la necesidad de un adecuado seguimiento del perfil de seguridad de los AP en la población infanto-juvenil que, además de arrojar más luz sobre el efecto de estos fármacos sobre los distintos sistemas en desarrollo de los pacientes pediátricos, permitan detectar

precozmente e intervenir sobre posibles efectos adversos, realizando una prevención de las consecuencias a largo plazo que se pueden derivar (48,51,228,229).

Iniciativas como el estudio de monitorización de seguridad de ASG en población pediátrica (**en inglés: *Paediatric Atypical Antipsychotic Monitoring Safety Study (PAMS)***) mostraba que un estudio clínico específico de farmacovigilancia de ASG en población pediátrica proporciona datos cualitativos muy útiles. En 2003, el Instituto de salud mental de EUA creó la red en ensayos en psiquiatría en niños y adolescentes (**en inglés: *Child and Adolescent Psychiatry Trials Network (CAPTN)***). En ella participaban más de 200 psiquiatras de niños y adolescentes de EUA y Canadá. Esta red daba la oportunidad a los miembros de interactuar y compartir conocimiento, participar y contribuir a varios proyectos de investigación y en últimas mejorar el cuidado de los pacientes pediátricos. Actualmente no se encuentra activa (230,231). En Canadá, la alianza para la monitorización de la eficacia y la seguridad de AP en niños (**en inglés: *Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and safety of antipsychotics in children (CAMESA)***) ha recogido activamente datos sobre la seguridad de los AP en la juventud (232,233).

En Europa, existen varias iniciativas al respecto. La red de competencia sobre la monitorización terapéutica de fármacos en psiquiatría de niños y adolescentes (**en inglés: *Competence Network on Therapeutic Drug Monitoring in Child and Adolescent Psychiatry***), fue iniciada en diciembre de 2007 e incluía 12 departamentos de psiquiatría infantil y de adolescentes en Alemania, Austria y Suiza (229). En 2013, la Agencia Nacional Francesa de Medicamentos y Productos Sanitarios promovió un estudio para la evaluación de la incidencia de eventos adversos relacionados con AP en la población pediátrica francesa *naïve* a tratamiento AP (**en francés: *Etude de la Tolérance des AntiPsychotiquechez l'Enfant (ETAPE)***). El estudio *ETAPE* propone una metodología posibilitando una búsqueda exhaustiva para eventos adversos. La temprana identificación y el mejor entendimiento de los eventos adversos ayudarán a mejorar el cuidado de la salud mental de la población pediátrica y también reduce los costos del tratamiento de los eventos adversos (234).

En España, el Servicio de Psiquiatría y el servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda crearon en 2010 el programa de **“Uso Seguro de Fármacos Antipsicóticos en la población infantil y adolescentes.” Registro de reacciones adversas de antipsicóticos en niños y adolescentes (SENTIA)**. El programa tiene como objetivos: prevenir y detectar precozmente cualquier efecto adverso y/o interacción farmacológica, valorando así la tolerancia y seguridad del fármaco a corto, medio y largo plazo, e integra un registro de pacientes a través de una base de datos *on line* (<https://sentia.es>). El proyecto que se presenta forma parte de una línea de colaboración en la realización de estudios con medicamentos, sin interés comercial. Actualmente el programa ha incorporado más de 130 pacientes con un seguimiento de más de dos años, lo que está permitiendo dar respuesta a cuestiones con relación a la seguridad de estos fármacos. Adicionalmente el registro creado es la base para plantear otros proyectos de investigación específicos en esta área de investigación (235).

1.8.2 Recomendaciones de seguimiento de uso de AP en niños y adolescentes

La Academia Americana de Psiquiatría Infantil y del Adolescente (**en inglés: *American academy of child and adolescent psychiatric***) ha publicado unas recomendaciones sobre la monitorización de seguridad (síntomas, efectos adversos y parámetros analíticos) de los fármacos AP en niños y adolescentes. Recomiendan que al inicio del tratamiento AP en el paciente pediátrico, es esencial evaluar el potencial beneficio del paciente a la luz del riesgo asociado al uso de estos fármacos. Esta guía recomienda la monitorización de los cambios de peso, diabetes, hiperlipidemia, estado cardiovascular, estado hematológico, perfil hepático, prolactina, epilepsia, parkinsonismo, disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno y cataratas. Antes del inicio del tratamiento AP, se recomienda la realización de una cuidadosa evaluación diagnóstica, atendiendo a las condiciones médicas comórbidas, una revisión del tratamiento concomitante, y establece la necesidad de un plan multidisciplinario, incluyendo intervenciones psicoterapéuticas para el tratamiento y la monitorización de mejoría durante el tratamiento, además de discutir exhaustivamente los riesgos y beneficios del tratamiento psicotrópico con los jóvenes y sus tutores (236).

Adicionalmente Correll sugiere que la evaluación de los eventos adversos y la monitorización en pacientes pediátricos deben ser proactivas. Se sugiere una visita basal (sin exposición al AP) y evaluaciones de seguimiento también como estrategias para la monitorización de los eventos adversos. Se recomienda que antes de añadir otro medicamento para contrarrestar los efectos AP, se deben tener en cuenta las posibles interacciones, la necesidad clínica del AP, considerar la dosis y el cambio a otro medicamento de menor riesgo (105). La Tabla 12 recoge el resumen de estas recomendaciones.

Tabla 12 Estrategias de Monitorización y Manejo sugeridas en Niños y Adolescentes en tratamiento con Fármacos AP por Correll (164)

Evaluación	Basal	Seguimiento Rutinario ^A	Intervenciones seleccionadas para la anormalidad relevante
Historia Médica personal y familiar ^B	Si	Anualmente	-
Hábitos de vida ^C	Si	Cada visita	Instrucción sobre hábitos de vida o programa de intervención
Sedación/somnolencia	Si	Cada visita	Esperar si se desarrolla tolerancia, ajustar dosis: cambiar a medicamento de bajo riesgo: coadministración de modafinilo
Disfunción sexual y reproductiva	Si	Durante la titulación de la medicación, a los tres meses y luego anualmente	Reducir dosis, cambiar a medicamento de bajo riesgo, agregar bupropion, sildenafilo
Parkinsonismo y acatisia	Si	Durante la titulación de la medicación, a los tres meses y luego anualmente (SAS o ESRS)	Reducir la titulación, reducir la dosis: cambiar a fármacos de menor riesgo; anticolinérgico, betabloqueante, benzodiazepina, etc.
Disquinesia tardía	Si	A los tres meses y anualmente (AIMS)	Reducir dosis; incrementar dosis (enmascaramiento); si es posible, reemplazar por un no AP; cambiar a clozapina; agregar vitamina E
Altura, peso, percentil de IMC y Z-score de IMC	Si	Cada visita	Cambiar a medicamento de bajo riesgo, intervenciones en estilo de vida, agentes de pérdida de peso (metformina, orlistat, amantadina, topiramato y bupropion)
Presión Arterial y pulso	Si	A los tres meses y anualmente	Cambiar a medicamentos de bajo riesgo; intervenciones en estilo de vida, agentes de pérdida de peso (metformina, orlistat, amantadina, topiramato, etc); antihipertensivo
Electrolitos, conteo sanguíneo total, función renal y hepática	Si	Anualmente (más frecuente el conteo sanguíneo si toma clozapina)	Cambiar a medicamentos de bajo riesgo, tratar la anormalidad específica como sea necesario
Glucosa basal y lípidos	Si	A los tres meses y luego cada seis meses	Cambiar a medicamentos de bajo riesgo, intervenciones en estilo de vida; agentes de pérdida de peso (metformina, orlistat, amantadina, topiramato), agentes hipoglucemiantes e hipolipemiantes
Test de función hepática	Si	A los tres meses y anualmente	Reevaluar la necesidad de medicación; considerar cambiar
Prolactina	Sólo si es sintomática ^D	Sólo si es sintomática ^D	Si es asintomática, puede esperar a que valores se normalicen con el tiempo; reducir la dosis; cambiar a medicamento de bajo riesgo si es sintomática; obtener Resonancia Magnética Cerebral de la silla turca, escáner de densidad ósea o coadministrar agonistas totales (bromocriptina, amantadina, cabergolina) o parciales (aripiprazol) dopaminérgicos sólo después de que la hiperprolactinemia sintomática continúa a pesar de cambio a AP de bajo riesgo
Electrocardiograma	Si toma Ziprasidona o Clozapina	Si toma ziprasidona: durante la titulación y en la máxima dosis	Reevaluar la necesidad de medicación; considerar cambiar

Continuación Tabla 12 Estrategias de Monitorización y Manejo sugeridas en Niños y Adolescentes en tratamiento con Fármacos AP por Correll (164)

AIMS = Escala de Movimiento Involuntario Anormal; ESRS = Escala de Valoración de Síntomas Extrapiramidales; SAS = Escala de Clasificación Simpson Angus (mirar bibliografía de las escalas)

^A. Se producen evaluaciones más frecuentes de las anomalías o el paciente tiene un alto riesgo de eventos adversos específicos por antecedentes personales o familiares.

^B. Incluidos los componentes del síndrome metabólico (obesidad, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia), historial médico de enfermedad coronaria o desórdenes de enfermedad coronaria equivalente (es decir, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad carotídea sintomática); antecedentes de enfermedad coronaria prematura en parientes de primer grado (varones de 55 años de edad y menores de 65 años) y experiencias y efectos adversos en pacientes y /o miembros de la familia.

^C. Conductas de estilo de vida: dieta, ejercicio, fumar, uso de sustancias, higiene del sueño.

^D. En caso de síntomas o signos sexuales anormales, el sangrado sanguíneo en ayunas se efectúa por la mañana y aproximadamente 12 horas después de la última dosis de AP.

Pringsheim et al., en el seno del grupo canadiense CAMESA (**en inglés: *Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and safety of antipsychotics in children***), han publicado unas guías para la monitorización de seguridad de los AP de segunda generación en niños y adolescentes. Estas recomendaciones se focalizan principalmente en los efectos metabólicos y neurológicos. Además, en estas se hace énfasis en realizar una valoración basal (exploración física y analítica al iniciar), al mes, dos meses, tres meses, seis meses, nueve meses y un año después de haber iniciado el tratamiento (233).

En España, la guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia realizada por el centro de investigación biomédica en red Salud Mental (CIBERSAM) en 2015, recoge las siguientes recomendaciones de monitorización de efectos adversos de ASG en niños y adolescentes (147,237,238):

- Historia personal y familiar: Inicial y cada 12 meses
- Estilos de vida saludables: Cada visita médica (mínimo cada tres meses)
- Peso, talla, índice de masa corporal: Cada visita médica (mínimo cada tres meses)
- Somnolencia/sedación: Cada visita médica (mínimo cada tres meses)
- Función sexual: Inicial, durante ajuste de dosis y cada tres meses
- Presión arterial, frecuencia cardiaca: Inicial, a los tres meses y cada 12 meses
- Glucemia, perfil lipídico: Inicial, a los tres meses y cada seis meses

- Iones, hemograma, función renal, función hepática: Inicial y 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: Si hay síntomas que lo justifiquen.
- Síntomas extrapiramidales, acatisia: Inicial, durante ajuste dosis, a los tres meses y cada 12 meses.
- Discinesia tardía: A los tres meses y cada 12 meses.
- Electrocardiograma: Inicial (especialmente en caso de ziprasidona y clozapina). En caso de ziprasidona: durante ajuste dosis.

A pesar de la evidencia creciente sobre los efectos metabólicos y neurológicos que producen los AP en los niños y adolescentes, las diferentes iniciativas para realizar la monitorización de estos efectos adversos y las recomendaciones realizadas por agencias reguladoras, existen estudios que muestran que un porcentaje muy alto de la población pediátrica que inicia tratamiento AP (casi el 90 %), no se realiza la valoración analítica basal (239).

2. JUSTIFICACIÓN



Como queda descrito previamente, está ampliamente documentado que el uso de medicamentos AP en la población pediátrica es importante y creciente. Ello contrasta con la escasez de ensayos clínicos específicos en la citada población y, relacionado con ello, con el limitado número de antipsicóticos aprobados oficialmente para niños y adolescentes y además sólo para unas pocas indicaciones. En consecuencia, su empleo en pediatría es, con mucha frecuencia, *“off-label”* y debe basarse en extrapolaciones intuitivas (algunos de los usos pediátricos no se corresponden siquiera con indicaciones de adultos) y en adaptaciones más o menos empíricas de la dosis para adultos con el consiguiente riesgo teórico tanto de falta de optimización de la eficacia como de efectos adversos. Hay que tener en cuenta no sólo las peculiaridades farmacocinéticas de las diferentes poblaciones pediátricas sino también posibles diferencias farmacodinámicas dado que los sistemas funcionales modificados por los antipsicóticos (incluyendo neurotransmisores cerebrales y aspectos neuroendocrinos) se encuentran en proceso de maduración en la etapa pediátrica. Es bien conocido, por ejemplo, que muchos AP pueden alterar los niveles de prolactina lo que puede ser de importancia particular en periodos peri puberales acaso diferencial en niños y en niñas. Tampoco las consecuencias psicodinámicas (incluyendo a largo plazo) tienen por qué ser superponibles en niños, adolescentes y adultos.

Aparte de que debería ponerse remedio a la no realización de los ensayos clínicos pediátricos necesarios durante el desarrollo de nuevos medicamentos (no sólo AP), para lo que existen iniciativas legislativas tanto en la Unión Europea como en los EUA la necesidad de disponer de estudios sobre la utilización de antipsicóticos en poblaciones pediátricas en la práctica clínica real es evidente. Sin embargo, no existen apenas proyectos de seguimiento sistemático en la práctica real, y por ello reviste un alto interés la existencia en nuestro medio del programa “Uso Seguro de Fármacos Antipsicóticos en la población infantil y adolescentes”, que se desarrolla gracias a la colaboración entre el servicio de Farmacología Clínica y el servicio de Psiquiatría del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. El programa incluye un registro (SENTIA) de seguimiento prospectivo y reglado de los posibles efectos indeseados que aparecen en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos en la práctica clínica real.

A partir del registro SENTIA se realiza la presente tesis, en la que abordamos la descripción de las alteraciones endocrinas que presentan 128 niños y adolescentes tratados con AP y seguidos de forma reglada durante un periodo de unos 16 meses.

3. OBJETIVOS



3.1 Objetivo general

Identificar y cuantificar las alteraciones endocrinas que aparecen durante el tratamiento con AP en niños menores de 18 años y relacionarlo con posibles factores de riesgo, a partir de los datos de seguimiento recogidos en el registro SENTIA.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar las alteraciones endocrinas en las hormonas tiroideas (TSH, T3, T4), prolactina y en las hormonas sexuales (FSH, LH, 17 OH Beta estradiol, 17 OH Progesterona basal, Testosterona libre) que aparecen durante el tratamiento con AP en niños menores de 18 años.
- Caracterizar los factores de riesgo a nivel clínico, relacionados con la aparición de trastornos endocrinos en la población pediátrica en tratamiento con antipsicóticos.
- Caracterizar posibles diferencias en pacientes tratados con distintos AP.
- Discutir la posible repercusión clínica de las alteraciones endocrinas encontradas con el uso de AP y la posibilidad de monitorizarlas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS



Los datos de la presente tesis doctoral han sido obtenidos a partir del registro SENTIA. Este registro recoge información del seguimiento realizado a los pacientes incluidos en el Programa de Uso Seguro de Fármacos Antipsicóticos en la población infantil y adolescente que se lleva a cabo por la Unidad de Psiquiatría infantil del Servicio de Psiquiatría y el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid, España) (235).

La información recogida en el registro es la que se deriva de la asistencia clínica en vida real. Este trabajo se realizó con los datos de los niños incluidos en el registro desde 17 de enero de 2011 (inicio del registro) hasta la fecha de corte establecida (30 de Julio de 2016). Para este estudio se realizó un volcado, depuración y análisis de toda información clínica, farmacológica y de laboratorio contenida en el registro SENTIA, necesario para la consecución de los objetivos de este trabajo sobre las alteraciones endocrinas relacionadas con el uso de psicofármacos en niños y adolescentes.

A continuación, se describen las características generales del registro SENTIA y posteriormente se describe la metodología específica del “estudio de las alteraciones endocrinas durante el uso de antipsicóticos en la infancia y adolescencia a partir de una base de datos prospectiva en atención especializada del área VI”.

4.1 Descripción del Programa de Uso seguro de Fármacos Antipsicóticos en la Población Infantil y Adolescente. Registro SENTIA

SENTIA (Registro de uso seguro de fármacos antipsicóticos en niños y adolescentes) es un registro online (<https://sentia.es>). Fue creado en 2010 como herramienta fundamental del Programa de Uso Seguro de Fármacos Antipsicóticos en la población infantil y Adolescente que desarrollan la Unidad de Psiquiatría infantil del Servicio de Psiquiatría y el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid, España) (235).

Este programa surgió de la necesidad percibida de que existiera un seguimiento a largo plazo de niños y adolescentes en tratamiento con AP, tanto con fines asistenciales como de investigación. SENTIA pretende facilitar la respuesta a cuestiones en relación con la seguridad de estos fármacos en la población pediátrica y adolescente.

La selección de los parámetros biológicos, clínicos, de seguridad y las escalas utilizadas en el registro se basó en una revisión de la literatura sobre la evidencia existente de los posibles efectos adversos de los AP en la población pediátrica y en las recomendaciones de varias asociaciones científicas y grupos de expertos sobre el uso de AP en esta población (146,240,241).

La puesta en marcha de SENTIA obtuvo financiación en diferentes convocatorias competitivas del Ministerio de Sanidad y Política Social del Gobierno de España (Nº EC10-040) y de la Fundación Mutua Madrileña (período entre 2011 y 2015).

4.1.1 Objetivos del Programa de uso seguro de AP en niños y adolescentes

El objetivo principal del programa es garantizar el uso seguro de AP en niños menores de 18 años a través de la monitorización de los parámetros médicos (clínicos y analíticos) que se relacionan con la aparición de efectos adversos de los AP de primera generación y atípicos. La estrecha vigilancia y el seguimiento a corto, medio y largo plazo permite además mejorar la adherencia al tratamiento, tanto de la familia como del paciente, además de optimizar su efecto terapéutico.

4.1.2 Pacientes susceptibles de seguimiento

Se incluyen en el programa los pacientes menores de 18 años en tratamiento con AP clásicos o atípicos, asociados o no a otros psicofármacos. La inclusión en el programa es independiente del diagnóstico o problema que motiva la prescripción del fármaco AP. No hay criterios clínicos de exclusión. Se incluyen también los pacientes con retraso mental severo o desórdenes neurológicos, aunque en algunos de estos pacientes es posible que los parámetros de seguimiento no se puedan obtener en su totalidad por falta de colaboración del paciente u otras razones.

4.1.3 Diseño del programa y periodicidad de las visitas de seguimiento

Se trata de un programa de seguimiento de pacientes menores de 18 años en tratamiento con cualquier fármaco AP, que permanecen en el mismo mientras dure la exposición al mismo. Los pacientes que entran en el programa de uso seguro de AP en

niños y adolescentes son evaluados a intervalos regulares. La periodicidad de las visitas de seguimiento es:

- Para pacientes que inician el tratamiento con AP de *novo*: antes de iniciar el tratamiento AP, al mes, a los tres meses, y posteriormente cada seis meses hasta la suspensión de este.
- Para los pacientes que ya se encontraban en tratamiento AP con más de seis meses de duración en el momento de su inclusión en el programa, el seguimiento es de cada seis meses.
- Los pacientes en los que se modifica el tratamiento AP, las revisiones se realizan al mes, a los tres meses y luego cada seis meses.

Se registran todas las sospechas de reacciones adversas que sean relacionadas por parte del investigador con el tratamiento AP. De acuerdo con el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio (242), por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, se define una reacción adversa como "cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento".

Si se sospecha una reacción adversa o se detecta cualquier alteración en parámetros clínicos o de laboratorio, se remite al paciente para la valoración correspondiente por parte del médico especialista que sea pertinente. Por tanto, adicionalmente a las visitas programadas en el registro, se realizan test adicionales y valoraciones por el médico responsable del tratamiento u otros especialistas siempre que sean clínicamente necesarias.

Este programa se ha establecido sin fecha límite de observación y con la perspectiva de incluir nuevos fármacos AP, teniendo en cuenta que cada vez son más los fármacos de este grupo que se incorporan al arsenal terapéutico para patologías neuropsiquiátricas en la población pediátrica.

4.1.4 Fuentes de derivación de pacientes

Los pacientes son remitidos a este programa a través de las consultas externas de la unidad de psiquiatría infantil y del adolescente del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, o derivados desde los centros de salud mental del área noroeste de la Comunidad de Madrid. El médico responsable del paciente valora la pertinencia de llevar a cabo este seguimiento específico en cada paciente, e informa a la familia y al paciente sobre la existencia y finalidad de este programa, considerando para su derivación, además de la utilidad clínica, la disponibilidad y aceptación del mismo por parte de la familia y el paciente.

4.1.5 Recogida de datos del Registro SENTIA

Toda la información clínica derivada del programa de uso seguro de antipsicóticos en niños y adolescentes queda recogida en la historia Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda y de los centros de Salud Mental del área Noroeste de la Comunidad de Madrid de acuerdo con la práctica clínica.

Tras obtener el consentimiento informado, los datos de práctica clínica son recogidos de manera anónima en una aplicación *on line* diseñada *ad hoc*: registro SENTIA (<https://sentia.es/gvpp/login.xhtml>), estructurada de la siguiente forma:

- Datos sociodemográficos: se incluyen edad, género, raza, profesional que realizó el diagnóstico, evaluación de coeficiente intelectual, tratamiento no farmacológico y uso de terapias alternativas (homeopatía, otros).
- Diagnósticos: se incluyen los diagnósticos clínicos realizados por el médico psiquiatra del paciente y que motivan la prescripción del tratamiento AP según la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (243).
- Historia médica personal: se incluyen antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos, historia prenatal, detalles del parto, lactancia materna, peso al nacer, talla al nacer, complicaciones perinatales, detalles sobre el crecimiento y desarrollo, trastornos sensoriales, trastornos motores y otros antecedentes médicos de interés.

- Historia médica familiar: se incluyen antecedentes familiares médicos, antecedentes familiares psiquiátricos, antecedentes de reacciones alérgicas y/o intolerancias graves a psicofármacos en familiares de primer grado.
- Hábitos de salud: se incluyen aspectos relacionados con la dieta (consumo de verduras, frutas, pescado y desayuno), el ejercicio físico (horas a la semana) y el consumo de tóxicos (tabaco, cannabis, otros).
- Historia farmacológica: se incluyen datos en relación con el fármaco principal del tratamiento (antipsicótico) y otros psicofármacos concomitantes (antidepresivos, hipnóticos, etc.). Se recogen dosis (mg), posología, fecha de inicio, fecha de fin, motivo de interrupción del tratamiento y cumplimiento terapéutico. Los fármacos prescritos se agrupan en el registro como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 13 Grupos farmacológicos y fármacos como se agrupan en el registro SENTIA

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACOS
Antipsicóticos de primera y segunda generación	Aripiprazol, risperidona, paliperidona, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, pimozida, levomepromazina, amisulprida y litio.
Antidepresivos (tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina) y otros	Citalopram, clomipramina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, sertralina, trazodona y venlafaxina.
Benzodiazepinas	Alprazolam, bromazepam, camazepam, clobazam, clorazepato dipotasico, diazepam y lorazepam, flurazepam y lormetazepam.
Antiepilépticos	Carbamazepina, ácido valproico, gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina y topiramato
Fármacos para el tratamiento del TDAH	Metilfenidato, atomoxetina, dexanfetamina y lisdexanfetamina.
Otros	Clonidina, metoprolol, propanolol, biperideno, naltrexona, melatonina y tetrabenazina.

- Información de eventos adversos: La información de los potenciales eventos adversos relacionados con el uso de AP, se recoge a través de la escala SMURF. La escala SMURF (en inglés: *Safety Monitoring Uniform Report Form*) es una escala específicamente diseñada para ser utilizada por niños, adolescentes y sus padres, para evaluar posibles reacciones adversas (227). Recoge una amplia lista de revisión de reacciones adversas de todos los sistemas del cuerpo humano. Dado que no existe una escala validada en la población pediátrica española, la

SMURF fue traducida a idioma español y adaptada con la autorización de los autores. En la evaluación de las reacciones adversas con la escala SMURF, solo se hace referencia a los eventos que el investigador evalúe que estén relacionados con el tratamiento AP. Para cada evento adverso se recogen cuatro criterios definidos:

- Intensidad: leve, moderada y grave.
 - Relación con el fármaco AP: cierta, probable y posible.
 - Acciones tomadas: ninguna, cambio de AP a otro AP, cambio de dosis del mismo AP en uso, se cambia de dosis del tratamiento concomitante, se asocia tratamiento concomitante, se retira tratamiento concomitante, retirada del tratamiento antipsicótico y otra acción.
 - Tiempo: en semanas desde el inicio del evento adverso y en semanas de duración.
-
- Exploración física: se realiza el examen físico completo, incluyendo altura (en metros), peso (en kilogramos), índice de masa corporal ($IMC = \text{peso en kg} / \text{talla en metros}^2$) y circunferencia de la cintura (centímetros), tensión arterial ajustados a los percentiles para la edad. Adicionalmente, se realiza un electrocardiograma de 12 derivaciones con la medición del intervalo PR y QTc.

El peso y la talla se recogen en los niños y adolescentes con ropa ligera y sin calzado, siempre con la misma báscula con una precisión de ± 200 gramos y el tallímetro con una precisión de $\pm 0,1$ cm. Las básculas utilizadas en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda para dichos procedimientos fueron: Asimed S.A., SosPanduri; Soehnle; Vogel & Halke Hamburg Model 701; SECA 220, respectivamente.

El peso se registra en Kilogramos (Kg) y la altura en metros (m). A partir de estos datos se calculó el índice de masa corporal (IMC). Los valores obtenidos de IMC se comparan con los percentiles ajustados a edad y sexo de las tablas normativas españolas, para determinar la categoría del estado nutricional (244). Se considera estado nutricional normal los valores de IMC entre el percentil 5 y el

percentil 85, sobrepeso los valores \geq percentil 85 \leq percentil 95 y obesidad el valor correspondiente al percentil 95 y superiores de las tablas anteriores.

En el desarrollo puberal, el registro SENTIA recoge datos sobre el desarrollo puberal de cada niño en cada visita de acuerdo a la escala Tanner (desarrollo mamario, desarrollo del vello púbico y desarrollo genital en el varón) y se determinó el estadio puberal (245). En las niñas se obtuvieron datos sobre la menarquía. La escala de Tanner describe los cambios físicos que se observan en genitales, pecho y vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos.

- **Parámetros analíticos:** Se recogen datos de los análisis hematológicos y bioquímicos llevados a cabo en el contexto asistencial. La extracción analítica es realizada en ayunas a primera hora de la mañana. Los datos analíticos recogidos en el registro SENTIA se detallan a continuación en la Tabla 14:

Tabla 14 Parámetros analíticos del registro SENTIA

PERFIL	PARAMÉTROS ANALÍTICOS
Renal y electrolitos	Creatinina, urea, sodio, potasio, calcio y cloro.
Hepático	Alanino aminotransferasa (GPT), Aspartato aminotransferasa (GOT), bilirrubina conjugada, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa, albúmina, proteínas totales, amilasa y ácido úrico.
Lípidos y glucemia	Colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos y glucemia basal.
Endocrino	TSH, T3 Libre, T4 libre, 17-beta estradiol, 17-OH-Progesterona, prolactina, testosterona, FSH, LH e insulina.
Hematología	Hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, leucocitos (neutrófilos, linfocitos y eosinófilos) y plaquetas.
Coagulación	Tiempo de protrombina.

4.1.6 Aspectos éticos y de confidencialidad del Registro SENTIA

El registro fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda el 25 de octubre del 2010, posteriormente con la entrada en vigor de la nueva legislación relativa a estudios post-autorización fue de nuevo autorizado como " Estudio Post-autorización financiado con

fondos públicos o promovido por Administraciones Sanitarias" (abreviado como EPA-AS) por la AEMPS con fecha de 19 de Septiembre de 2014 y por el CEIC el 8 de Septiembre del 2014 (**Anexo 3**).

Previa información de los objetivos y procedimientos del registro, se solicita el consentimiento informado escrito y firmado por tutores legales y pacientes. Su obtención es imprescindible para que el personal responsable del registro introduzca los datos recogidos en la base de datos y para la explotación posterior de la misma con fines de divulgación científica.

Los datos recogidos son tratados de manera anónima, de acuerdo con la legislación europea y española sobre protección de datos (Ley Orgánica 15/1999) y los participantes y sus tutores legales tienen derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Los pacientes son identificados en el registro mediante un código de seis dígitos y sólo el personal asistencial que atiende al paciente tiene acceso al fichero que asocia cada paciente a su código del registro. Este fichero está en los sistemas de información del hospital y queda sometido a los procedimientos de seguridad del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Los datos de identificación personal y de contactos no se incluyen en la base de datos *on-line* y únicamente son utilizados por el personal asistencial para contactar con ellos en orden a planificar y programar las visitas clínicas. En todo momento, la información que se recoge en este registro se mantiene anónima para las personas que realizan los análisis de los datos, o que escriben informes o artículos científicos, ya que los pacientes son identificados por su código del estudio. La base de datos del registro es propiedad de los responsables del programa (Servicio de Farmacología Clínica y Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda). Es en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, donde se realizan los análisis de los datos, y donde se tiene acceso a los datos personales para comprobar que la información que se introduce en la base de datos es fidedigna y se corresponde con los datos de la historia clínica. Los datos personales únicamente se utilizan para llevar a cabo el seguimiento clínico de los pacientes, independientemente del registro y cumplen con la ley de protección de datos

según los procedimientos establecidos en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda.

El proyecto está registrado en el registro de estudios post autorización (EU PAS Register) de la red europea de centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCEEP). ENCEEP es una iniciativa establecida por la EMA para promover la realización de tales estudios y establecer evaluaciones estándar para estudios de seguridad post-comercialización (<http://www.encepp.eu/>). Este registro cuenta asimismo con el aval de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y el Adolescente (AEPNYA), la Sociedad Española de Psiquiatría y Psicoterapia del Niño y el Adolescente (SEYPNA) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Los responsables científicos del programa e investigadoras principales son la Doctora Inmaculada Palanca-Maresca de la Unidad de Psiquiatría Infantil del Servicio de Psiquiatría, del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda y la Doctora Belén Ruiz-Antorán del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, ambas integrantes del grupo de investigación en Farmacología Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana.

4.1.7 Control de calidad

La inclusión de pacientes, las modificaciones del tratamiento y los acontecimientos adversos pueden ser comunicadas en cualquier momento. Además, una vez al año o eventualmente cada seis meses, se realizan los siguientes controles para la validación de los datos:

- Monitorización *on-line* por un monitor con experiencia: Esta se realiza mensualmente para detectar anomalías en los datos introducidos y cotejarlas con los médicos que los introducen en la aplicación.
- Monitorización *in situ*: El monitor del registro se desplaza anualmente a cada centro y comprueba, con las historias médicas de los pacientes, que los datos recogidos corresponden a los que aparecen en la historia del paciente. La aplicación contiene filtros que limitan la entrada de datos poco fiables (fuera del margen admisible, etc.).

4.1.8 Comunicación de sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia

La aparición de un acontecimiento adverso grave y su registro en el Programa de Uso Seguro de Psicofármacos en la Infancia y Adolescencia no exime de la obligación de comunicar dicho acontecimiento adverso cuando el médico sospeche una relación de causalidad (sospecha de reacción adversa) al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (tarjeta amarilla). La notificación de sospechas de reacciones adversas sigue lo dispuesto por la normativa vigente y aplicable a los estudios post-autorización (242,246).

4.2 Descripción de la metodología del “Estudio de las alteraciones endocrinas durante el uso de antipsicóticos en la infancia y adolescencia a partir de una base de datos prospectiva en atención especializada del Área VI”

En este apartado, se detallan las características metodológicas específicas de este estudio.

4.2.1 Diseño y ámbito del estudio

Estudio observacional, a partir de los datos de los pacientes incluidos en el registro SENTIA.

4.2.2 Definición de la población: criterios de inclusión y de exclusión

En el estudio se incluyeron pacientes menores de 18 años, incluidos en el registro SENTIA, en tratamiento con AP clásicos o atípicos asociados o no a otros psicofármacos. Se excluyeron los pacientes que no tuvieran analítica con perfil hormonal.

4.2.3 Período de observación

El estudio analizó todos los datos registrados de pacientes en tratamiento con AP incluidos en el registro SENTIA por el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda entre enero del 2011 y Julio del 2016.

4.2.4 Descripción del tratamiento y definición de la exposición

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento AP de acuerdo con la práctica clínica. La decisión de tratar, el tipo de tratamiento, la duración de éste y el uso de medicación concomitante, quedó a criterio del médico especialista en psiquiatría infantil.

La duración del tratamiento AP, fue decidida también por el médico especialista en psiquiatría infantil, con base a las características clínicas individuales de cada paciente y siempre de acuerdo con su práctica clínica establecida.

Se incluyeron pacientes que habían sido tratados con APG y ASG (aripirazol, risperidona, paliperidona, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, pimozida, levomepromazina y amisulprida).

Se definieron las poblaciones del estudio de la siguiente manera:

- Pacientes *naïve*: Se definió como el paciente que no ha iniciado el tratamiento AP en el momento de la inclusión en el registro SENTIA y que presentó por tanto una visita basal antes de iniciar la primera exposición a tratamiento AP.
- Pacientes *no naïve*: Se definió como el paciente que no tenía visita basal en el registro SENTIA antes de iniciar el tratamiento AP. La primera visita registrada se realizó con el paciente ya en tratamiento AP.

A lo largo del seguimiento y debido a los cambios de tratamiento que se pautan, un paciente puede haber presentado exposiciones a diferentes AP. Se definió exposición como:

“Cada curso o episodio distinto de tratamiento que reciben los pacientes. Se consideró exposición cualquier tratamiento de al menos un día de duración. En un mismo paciente se consideró que se trata de un nuevo episodio de tratamiento si se cambia el medicamento AP o si se reanuda el tratamiento con un mismo AP tras una suspensión de al menos tres meses. Los cambios de dosis del AP o la asociación

de nuevos fármacos concomitantes se consideraron dentro de una misma exposición”.

Se han incluido en este estudio la totalidad de exposiciones a AP por cada paciente incluido en el registro SENTIA desde enero 2011 hasta Julio del 2016.

4.2.5 Variables del estudio e instrumentos de medida. Descripción de las mediciones

4.2.5.1 Variables relacionadas con las características demográficas y basales

Se obtuvieron los datos demográficos de todos los pacientes en el momento de la inclusión en el registro SENTIA.

- Edad
- Sexo
- Raza
- Diagnósticos y síntomas psiquiátricos que motivaron la prescripción de AP
- Tratamiento no farmacológico
- Antecedentes médicos personales y familiares
- Hábitos de salud.

4.2.5.2 Variables relacionadas con la exploración Física

Se obtuvieron datos antropométricos (talla y peso) y desarrollo puberal del registro. Estos datos se obtuvieron en todas las visitas (visita basal y visitas de seguimiento).

Adicionalmente se calculó la puntuación Z (*Z-score*) del IMC, el peso y la talla de acuerdo a las tablas normativas españolas (247). La puntuación Z (*en inglés: score standard deviation*) es el número de desviaciones estándar que un dato se separa de la mediana de diferencia (de la misma edad y sexo).

La fórmula para determinar el Z-score (o puntuación Z) es la que se muestra en Figura 1:

Figura 1 Fórmula para determinar el Z-score

$$Z = \frac{\text{Dato medido} - \text{Mediana de referencia (P50)}}{\text{Desviación estándar}}$$

El punto de corte utilizado a partir del cual se considera la existencia de la obesidad es de un Z-score ≥ 2 DE que equivale aproximadamente al percentil 95 - 97 y los valores $\geq 1,5$ DE podrían considerarse como sobrepeso (54) . Un IMC Z-score de 0 y un IMC en el percentil 50 representan la mediana de la población.

4.2.5.3 Variables relacionadas con el tratamiento

En relación con el tratamiento AP se obtuvieron las siguientes variables:

- Tipo de exposición al tratamiento AP: *naïve* y *no naïve*
- Tipo de AP: amisulprida, aripiprazol, clozapina, levomepromazina, olanzapina, paliperidona, periciazina, pimozida, quetiapina, risperidona, ziprasidona y haloperidol.
- Tiempo de tratamiento
- Razón de discontinuación del tratamiento AP:
 - Falta de eficacia del tratamiento AP
 - Efecto adverso
 - Abandono por voluntad de los padres

Adicionalmente se incluyó información sobre el tratamiento concomitante con psicofármacos:

- Ansiolíticos: bromazepam, camazepam, clobazam, clorazepato dipotásico, diazepam y Lorazepam.
- Hipnóticos: flurazepam, lormetazepam y melatonina.
- Antidepresivos: citalopram, clomipramina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, mirtazapina, sertralina, trazodona y venlafaxina.

- Medicamentos para el tratamiento de TDAH: anfetamina, atomoxetina, dexanfetamina, lisdexanfetamina y metilfenidato.
- Antiepiléptico: carbamazepina, gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, topiramato y ácido valproico.
- Litio
- Clonidina
- Betabloqueante: metoprolol y propanolol.
- Otros fármacos: biperideno, clonazepam.

4.2.5.4 Variables relacionadas con las alteraciones de los parámetros analíticos endocrinos

Datos analíticos endocrinos: Se obtuvieron todos los datos analíticos endocrinos previos al inicio del tratamiento (*naïve*) o en el momento de la inclusión del estudio (*no naïve*) y durante el seguimiento. El procesamiento y la determinación de los parámetros analíticos endocrinos incluidos en el registro SENTIA se realizó en el laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. La TSH, T3, T4, testosterona, 17-beta estradiol, prolactina, FSH, LH, 17 OH progesterona fueron determinados por procedimientos de inmunoensayo que utiliza tecnología quimioluminométrica directa utilizando el sistema de inmunoensayo de acceso aleatorio Advia Centaur® (Siemens Health Care Diagnostics, Alemania). Los parámetros recogidos fueron:

- Prolactina expresada en ng/ml
- TSH expresada en μ IU/ml
- T4 libre expresada en ng/dl
- T3 libre expresada en pg/ml
- Testosterona libre expresada en pg/ml
- Testosterona total expresada en ng/dl
- 17-beta Estradiol expresada en pg/ml
- FSH expresada en mIU/ml
- LH expresada en mUI/ml
- Progesterona Basal expresada en ng/ml

Se definió como alteraciones de los parámetros analíticos endocrinos relacionados con el tratamiento AP, los valores fuera del rango (por encima del límite superior o por debajo del límite inferior) que se objetivaron durante la exposición a AP y que no se relacionaron con antecedentes personales de enfermedad endocrina. Los parámetros analíticos endocrinos se evaluaron en la visita basal y en las visitas posteriores (al mes, tres meses, seis meses y cada seis meses). Los valores de rango normal se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15 Rangos normales de los parámetros analíticos endocrinos

PARÁMETROS HORMONALES	RANGOS NORMALES
Prolactina	Hombres: 2,17 – 17,7 ng/ml Mujeres pre menopáusicas no gestantes: 2,8 – 29,2 ng/ml
TSH	0,35 - 5 μ IU/ml
T4 libre	0,7 – 1,98 ng/dl
T3 libre	2,3 – 4,2 pg/ml
Testosterona libre	0,1 – 2,6 pg/ml
Testosterona total	241 - 827 ng/dl
17-beta Estradiol	Hombres: 0,1 – 39,8 pg/ml Mujeres pre menopáusicas Fase folicular: 19,5 – 144,2 pg/ml Mitad del ciclo: 69,3 - 356,7 pg/ml Fase lútea: 55,8 – 214,2 pg/ml
FSH	Hombres hasta 70 años: 1,4 – 18,0 mIU/ml Mujeres pre menopáusicas: Fase folicular: 2,5- 10,2 mIU/ml Mitad del ciclo: 3,4 – 33,4 mIU/ml Fase lútea: 1,5 – 9,1 mIU/ml
LH	Hombres hasta 20 años: 0,1 – 6,0 mUI/ml Hombres de 20-70 años: 1,5 - 9,3 mUI/ml Mujeres pre menopáusicas Fase folicular: 1,9 – 12,5 mUI/ml Mitad del ciclo: 8,7 – 76,3 mUI/ml Fase lútea: 0,5 - 16,9 mUI/ml
Progesterona Basal	Fase prepuberal: 0,1 – 0,9 ng/ml Fase puberal: 0,3 – 1,55 ng/ml Hombres: 0,4 - 1,4 ng/ml Mujeres: Fase folicular: 0,1 - 1,2 ng/ml Fase lútea: 0,3 – 4,8 ng/ml

4.2.5.5 Variables relacionadas con las manifestaciones clínicas

Se obtuvo toda la información con relación a todos los acontecimientos adversos endocrinos clínicamente relevantes relacionados con el AP durante todas las visitas.

4.3 Análisis estadístico

Los datos han sido recogidos en una base de datos ACCESS, Microsoft Office 2000, diseñada para tal fin según el protocolo estandarizado. El análisis estadístico se realizó con el software IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versión 21 (IBM® Corporation, Somers, NY, EE.UU.). Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación del 0,05.

4.3.1 Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, con los análisis apropiados dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables:

- Las variables continuas: se presentan como media, rango y desviación estándar (DE).
- Las variables categóricas se presentan en % respecto total columna, N de cada categoría. Por grupo y globalmente.

4.3.2 Análisis inferencial

Para las comparaciones entre grupos independientes, se han aplicado diferentes pruebas de hipótesis según la naturaleza de la variable. Estas pruebas son: χ^2 , prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la T de Student para variables continuas. La prueba exacta de Fisher se utilizó cuando las frecuencias eran inferiores al 5%.

Se utilizaron modelos de regresión logística para identificar factores predictivos de aparición de alteraciones endocrinas. Se utilizó un análisis multivariado de regresión logística por etapas para identificar cualquier factor basal independiente que predijera el desarrollo de alteraciones endocrinas. En el modelo se probó la siguiente serie de variables categóricas:

- Edad (<12 años)
- Obesidad: IMC (percentil <85)
- Obesidad Z-score (<1,5)
- Tratamiento previo con otro AP (Si/No)
- Tratamiento concomitante con antidepresivos (Si/No)
- Tratamiento concomitante con ansiolíticos (Si/No)
- Tratamiento concomitante con hipnóticos (Si/No)
- Tratamiento concomitante con antiepilépticos (Si/No)
- Tratamiento concomitante con fármacos para el TDAH (Si/No)

Para cada covariable analizada, se estimó un modelo univariante, las covariables con $P < 0,05$ en pruebas de razón de verosimilitud del análisis univariante se incluyeron en el modelo multivariado. El modelo de regresión se basó en un procedimiento de eliminación hacia atrás, manteniendo en el modelo generado las covariables con $P < 0,05$.

4.3.3 Análisis de las variables

4.3.3.1 Características demográficas y características basales

Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas y basales en el momento de la inclusión en el registro. Adicionalmente se realizó un análisis comparativo entre los subgrupos de pacientes *naïve* y *no naïve*. Se compararon: las características basales antropométricas, los parámetros analíticos en el momento de la inclusión, el tratamiento AP y el tratamiento concomitante. En relación con los diagnósticos y los síntomas psiquiátricos que motivaron la prescripción del AP, se describieron en tres subgrupos de edad: <8 años, 8-14 años y >14 años. Esta descripción por subgrupos de edad se realizó también en relación con la distribución de las exposiciones.

4.3.3.2 Análisis de las alteraciones endocrinas

Se realizó un análisis descriptivo sobre la población total de pacientes incluidos en el estudio. Se realizó un análisis independiente para cada una de las alteraciones endocrinas objeto de estudio (hiperprolactinemia/hipoprolactinemia, aumento/descenso de TSH, aumento/descenso de T3, aumento/descenso de T4,

aumento/descenso de FSH, aumento/descenso de LH, aumento/descenso de 17 Beta estradiol, aumento/descenso de 17 OH progesterona, aumento/descenso de testosterona).

En relación con la hiperprolactinemia, alteración esperada en base a los datos ya publicados, se describió la asociación de esta con cada una de las alteraciones endocrinas, describiendo el porcentaje de pacientes que presentaban ambas alteraciones.

Para cada una de las alteraciones endocrinas, se analizó la incidencia global y por fármaco AP. El análisis en relación con el tiempo de seguimiento se describió en dos subgrupos *naïve/no naïve*. En relación con las consecuencias clínicas de las alteraciones endocrinas, se describieron exclusivamente las manifestaciones clínicas endocrinológicas. En relación con los parámetros de crecimiento y desarrollo cuando sea factible en esta población especial (Tanner) de los pacientes incluidos en el registro. Adicionalmente, se analizaron los factores basales asociados a la alteración endocrina a estudio. Se ajustaron modelos de regresión logística con el fin de encontrar un modelo jerárquico que predijera la probabilidad de aparición de alteración endocrina. Se obtuvieron las fórmulas de regresión y las *odds ratio* ajustadas y sus intervalos de confianza del 95%. En todos los casos se rechazó la hipótesis nula en los contrastes de hipótesis con un valor de α menor de <0.05 . Para cada una de las alteraciones endocrinas, se realizó un análisis por subgrupos en relación con el desarrollo puberal (estadios de Tanner).

Además, en cada una de las alteraciones endocrinas se realizó un análisis por subgrupos para cada uno de los fármacos AP. Para este análisis, se consideraron los subgrupos más representativos, más de cinco pacientes.

En relación con la descripción temporal de cada una de las alteraciones endocrinas estudiadas, tanto el tiempo de inicio y la duración de la alteración se describió sólo en la población *naïve*.

4.4 Consideraciones éticas

Este estudio se realizó según las recomendaciones éticas internacionales (declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo).

Todos los pacientes incluidos en este estudio habían otorgado su consentimiento informado para el registro SENTIA, que incluye el consentimiento para la realización de análisis y proyectos de investigación.

El estudio específico de las alteraciones endocrinas durante el uso de psicofármacos en la infancia y adolescencia a partir de una base de datos prospectiva en atención especializada del área VI es un sub-proyecto del Programa de uso seguro de antipsicóticos en niños y adolescentes. El estudio se realizó de acuerdo con la actual legislación vigente. Se garantizó que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información de los pacientes incluidos en el mismo. El registro generado para este estudio no contenía ningún dato que permitiera identificar a los pacientes incluidos, con el fin de respetar la confidencialidad de los datos personales de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos de carácter personal, vigente en el momento de la realización del estudio (LOPD 15/1999).

5. RESULTADOS



5.1 Características demográficas y basales

En esta sección se detallan las características demográficas y basales de los pacientes incluidos en nuestro estudio a partir de los datos obtenidos a partir del registro SENTIA. Del total de los 154 pacientes incluidos en el registro SENTIA en el período entre enero 2011 y julio del 2016, 26 pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio. Seis pacientes no tenían analítica hormonal, y 20 pacientes pertenecían a otros centros.

Ciento veintiocho pacientes fueron incluidos en el estudio. Un 75% niños varones. La media de edad de la población estudiada en el momento de la inclusión fue de $11,9 \pm 3,04$ años. Un 13,3% de los niños incluidos tenían menos de 8 años en el momento del inicio del seguimiento (Tabla 16). En el 93% de los pacientes, las entrevistas fueron realizadas con sus padres. Nueve niños acudieron a las visitas con educadores o tutores.

Tabla 16 Características demográficas en el inicio del seguimiento

Características demográficas (N= 128)	n (%)
Sexo (varones), n (%)	96 (75)
Edad, media (rango), años	11,9 (3,5-18)
< 8 años	17 (13,3)
8-14 años	77 (60,2)
>14 años	34 (26,6)
Raza n (%)	
Caucásico	115 (89,8)
Hispanoamericano	8 (6,3)
Asiático	4 (3,1)
Africano	1 (0,8)
Pacientes con visita basal n (%)	
<i>Naïve</i>	59 (49,1)

Los detalles de las características antropométricas en el momento de la inclusión en el registro se muestran en la tabla 17.

Tabla 17 Características antropométricas

Características antropométricas	Pacientes <i>naïve</i>	Pacientes <i>no naïve</i>	P
Peso	N =55	N =64	
Peso total, media (DE)	45,8 (18,5)	47,4 (16,5)	0,6002
Percentil peso n (%)			0,2650
P 0-24	15 (27,3)	10 (15,6)	
P 25-49	14 (25,5)	15 (23,4)	
P 50-74	12 (21,8)	23 (35,9)	
P 75-99	14 (25,5)	16 (25)	
Talla	N =54	N =64	
Talla total, media (DE)	1,5 (0,2)	1,5 (0,2)	0,894
Percentil talla n (%)			0,514
P 0-24	14 (25,9)	13 (20,3)	
P 25-49	8 (14,8)	14 (21,9)	
P 50-74	15 (27,8)	22 (34,4)	
P 75-100	17 (31,5)	15 (23,4)	
Índice de masa corporal (IMC)	N =54	N =64	
IMC total, media (DE)	19,7 (4,6)	20,5 (4,2)	0,300
Percentil IMC			0,660
≤5	1 (1,9)	1 (1,6)	
P 6-34	20 (37)	18 (28,1)	
P 35-84	25 (46,3)	30 (46,9)	
P 85-94	4 (7,4)	5 (7,8)	
P ≥95	4 (7,4)	10 (15,6)	
Z-score IMC			0,259
0-1,5	50 (92,6)	53 (82,8)	
1,6-1,9	2 (3,7)	4 (6,3)	
≥2	2 (3,7)	7 (10,9)	
Desarrollo puberal al momento de la inclusión	N =45	N =54	
Si n (%)	25 (55,6)	28 (51,9)	0,840

De acuerdo con los datos de las características antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC) del grupo de pacientes *naïve* respecto al grupo de los pacientes *no naïve*.

Los detalles de los parámetros analíticos en el momento de la inclusión se muestran a continuación en la Tabla 18.

Tabla 18 Parámetros analíticos en el momento de la inclusión

Parámetros analíticos al momento de la inclusión	Naïve		No naïve	
	N	Media (DE)	N	Media (DE)
Hematocrito (%)	57	41,10 (2,9)	60	40,0 (3,1)
Leucocitos (x10 ³ /μl)	57	6,89 (2,26)	60	6,54 (1,77)
Neutrófilos (x10 ³ /μl)	57	3,07 (1,46)	60	3,17 (1,36)
Eosinófilos (x10 ³ /μl)	57	0,34 (0,29)	60	0,31 (0,42)
Plaquetas (x10 ³ /μl)	57	272 (65)	60	260 (59)
Actividad Protrombina (%)	57	91 (7)	65	93 (8)
Glucosa (mg/dl)	59	88 (8)	69	89 (5)
Albúmina (g/dl)	59	4,6 (0,2)	69	4,5 (0,3)
Proteínas totales (g/dl)	59	7,2 (0,4)	68	7,1 (0,5)
Ac Úrico (mg/dl)	59	4,4 (1,3)	69	4,5 (1,2)
Calcio (mg/dl)	59	9,8 (0,4)	68	9,8 (0,4)
Sodio (mmol/l)	58	140 (2)	68	141 (2)
Potasio (mmol/l)	58	4,5 (0,4)	69	4,5 (0,3)
GOT (U/l)	59	29 (11)	69	26 (6)
GPT (U/l)	59	21 (10)	69	21 (9)
GGT (U/L)	59	12 (6)	67	14 (9)
Bilirrubina total (mg/dl)	59	0,55 (0,26)	69	1 (0)
Fosfatasa alcalina (U/l)	59	239 (83)	68	216 (83)
Colesterol total (mg/dl)	59	159 (29)	69	159 (26)
LDL (mg/dl)	59	88 (23)	67	89 (23)
HDL (mg/dl)	59	57 (14)	68	57 (13)
Triglicéridos (mg/dl)	59	70 (58)	68	62 (29)
Creatinina (mg/dl)	59	0,57 (0,18)	69	0,56 (0,14)
Urea (mg/dl)	58	34 (7)	69	31 (7)
Prolactina (ng/ml)	58	8,1 (4,6)	69	15,9 (13,3)
FSH (UI/l)	58	3,3 (3,5)	69	3,5 (4,6)
LH (UI/l)	58	2,4 (2,6)	69	2,4 (2,9)
17 OH Beta estradiol	58	33 (48)	69	30 (26)
17 OH Progesterona basal	57	1,17 (1,25)	67	1,42 (3,40)
Testosterona libre	36	3,0 (4,3)	52	2,4 (3,3)
Testosterona total	20	203,2 (242,5)	14	180,1 (259,9)
T3 (pg/dl)	59	3,92 (0,60)	69	3,91 (0,57)
T4 libre (ng/dl)	59	1,15 (0,14)	68	1,11 (0,14)
TSH (μIU/ml)	59	2,51 (1,25)	69	2,33 (1,14)
Insulina	56	7,4 (7,9)	68	5,9 (3,8)
Amilasa	58	62 (24)	67	61 (19)

El único parámetro que mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos fueron los niveles de prolactina con valores superiores en el grupo de pacientes *no naïve* (15,9 vs. 8,1; P=0,01).

Con respecto a los hábitos de salud en el momento de la incorporación al registro, el 57% (73 pacientes) tenían una percepción positiva (“la consideraban adecuada”) respecto a la cantidad y el tipo de comida que consumían los pacientes. El 5% de los pacientes refería tratamiento concomitante con “terapias alternativas”. Un 2,3% refería consumo habitual de tóxicos (tabaco, cannabis y alcohol). 61 pacientes (47,7%) recibían tratamiento no farmacológico en el momento de la incorporación en el registro. Los tratamientos no farmacológicos más habituales fueron el tratamiento psicológico (31,3%) y el psicopedagógico (15,6%). El 46,1% (59 pacientes) presentaban antecedentes personales médicos, y los diagnósticos más frecuentes fueron los desórdenes neurológicos (16,4%), endocrinos (11,7%) y la obesidad (7,8%). Dentro de los desórdenes endocrinológicos destacan: la alteración de la función tiroidea (4,7%), la hipocondroplasia (1,6%) y el síndrome de Klinefelter (1,6%). El 46,9% (60 pacientes) presentaban antecedentes familiares médicos. Los antecedentes familiares médicos más frecuentes fueron diabetes mellitus (16,4%), obesidad (12,5%) y enfermedad cardiovascular (12,5%). Cinco de los niños incluidos (3,9%) presentaban antecedentes familiares de hipotiroidismo.

5.2 Tratamiento antipsicótico

De los 128 pacientes incluidos, 69 pacientes (53,9%) recibían tratamiento AP antes de iniciar el seguimiento (pacientes *no naïve*) y 59 iniciaron el tratamiento AP inmediatamente después de su inclusión en el estudio (pacientes *naïve*). En la *Tabla 19* se detalla el fármaco AP en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio.

Tabla 19 Tratamiento AP en el momento de la inclusión

Antipsicótico	Pacientes <i>naïve</i> N= 59* n (%)	Pacientes <i>no naïve</i> N= 69 n (%)	Tiempo previo de tratamiento [media meses (DE)]**
Aripiprazol	27 (45,8)	18 (26,1)	10,5 (20,0)
Clozapina	2 (3,4)	1 (1,4)	12,6
Levomepromazina	0	1 (1,4)	37,0
Olanzapina	0	5 (7,2)	8,9 (8,5)
Paliperidona	6 (10,2)	3 (4,3)	2,1 (1,9)
Periciazina	0	1 (1,4)	3,1
Pimozida	0	2 (2,9)	1,3 (1,4)
Quetiapina	2 (3,4)	1 (1,4)	6,0
Risperidona	22 (37,3)	36 (52,2)	12,0 (13,0)
Ziprasidona	0	1 (1,4)	11,8

*En los pacientes *naïve* se muestra el AP que iniciarán posterior a la visita basal

** Solo se han considerado en pacientes *no naïve*.

En el grupo de pacientes *no naïve*, el tratamiento más frecuente en el momento de la inclusión fue risperidona (52,2%) y aripiprazol (56,1%). Tres pacientes iniciaron el seguimiento recibiendo dos fármacos AP de manera simultánea (risperidona/quetiapina, levomepromazina/olanzapina y olanzapina/amisulprida).

El tiempo medio de tratamiento previo a la inclusión en el estudio en los pacientes *no naïve* fue de 10,7 meses (DE 14,5) con un mínimo de un día y un máximo de 78 meses.

En el grupo de pacientes *naïve* el tratamiento AP más frecuente en el momento de la inclusión fue aripiprazol (45,8%), risperidona (37,3%) y paliperidona (10,2%).

5.2.1 Tiempo medio de seguimiento y tiempo de exposición a antipsicótico

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes en el estudio fue de 16,3 ± 15,7 meses, con una mediana de 11,1 meses (rango entre 0,9 meses y 67,3 meses). Durante el tiempo de seguimiento se generaron un total de 570 visitas, con una media de visitas por paciente de 4,4 visitas/paciente, y una mediana de tres visitas por paciente. Los pacientes *naïve* tuvieron 251 visitas, y los pacientes *no naïve* tuvieron 319 visitas. La distribución del tipo de visitas con relación al tiempo de exposición con AP, categorizada de acuerdo con si el paciente era *naïve* o *no naïve* se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 20 Tiempo de exposición con AP

Tiempo con AP (meses)	<i>Naïve</i>		<i>No naïve</i>		Total	
	N=251	%	N=319	%	N=570	%
Basal	59	23,5	0	0	59	10,4
0,1-0,9	12	4,8	22	6,9	34	6,0
1-2,9	50	19,9	42	13,2	92	16,1
3-5,9	41	16,3	44	13,8	85	14,9
6-11,9	41	16,3	64	20,1	105	18,4
12-17,9	21	8,4	32	10,0	53	9,3
18-23,9	14	5,6	33	10,3	47	8,2
24-29,9	5	2,0	23	7,2	28	4,9
30-35,9	3	1,2	15	4,7	18	3,2
36-41,9	2	0,8	13	4,1	15	2,6
42-47,9	0	0	9	2,8	9	1,6
48-53,9	2	0,8	7	2,2	9	1,6
54-59,9	1	0,4	4	1,3	5	0,9
60-65,9	0	0	5	1,6	5	0,9
66-71,9	0	0	4	1,3	4	0,7
más de 72	0	0	2	0,6	2	0,4

Durante el seguimiento del estudio, 100 pacientes se mantuvieron expuestos a un único tratamiento AP y 28 pacientes tuvieron exposiciones a diferentes tratamientos AP lo que supone una muestra total de 165 exposiciones analizables.

5.2.2 Diagnósticos y síntomas psiquiátricos que motivaron la prescripción de antipsicóticos

Los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes que motivaron la prescripción de AP en el total de la población estudiada fueron: el TDAH (35,9%), el trastorno del comportamiento no especificado/conducta (34,4%) y el trastorno del espectro autista (TEA) (25%). El total de diagnósticos se muestran a continuación en la Tabla 21.

Tabla 21 Diagnósticos psiquiátricos que motivaron la prescripción de AP

Diagnósticos psiquiátricos N= 128	n (%)
Trastorno de déficit de atención e hiperactividad	46 (35,9)
Trastorno disocial	6 (4,7)
Trastorno negativista desafiante	10 (7,8)
Trastorno de comportamiento no especificado/conducta	44 (34,4)
Trastorno psicótico	5 (3,9)
Trastorno del espectro autista (incluye Asperger)	32 (25,0)
Trastorno de ansiedad	10 (7,8)
Trastorno de Gilles de la Tourette	4 (3,1)
Trastorno depresivo	6 (4,7)
Trastorno de conducta alimentaria	2 (1,6)
Trastorno del vínculo	3 (2,3)
Trastorno de estrés post-traumático	1 (0,8)
Trastorno obsesivo compulsivo	5 (3,9)
Trastorno disociativo	1 (0,8)
Trastorno del neurodesarrollo	1 (0,8)
Trastorno de interacción social	1 (0,8)
Trastorno somatomorfo	1 (0,8)

El 35,2% (45 niños) presentaba más de un diagnóstico en el momento de la inclusión en el registro. La edad media en el momento del diagnóstico psiquiátrico fue de $8,8 \pm 4,1$ años con una mediana de 9,2 años (con un rango entre 8 meses y 17,2 años).

Respecto a los síntomas o comorbilidades (Tabla 22) que motivaron la prescripción de AP, el más prevalente fue el retraso mental (17,2%), seguido por la agresividad (11,7%).

Cinco niños (3,9%) sólo presentaban síntomas en el momento de la inclusión, sin ningún diagnóstico asociado.

Tabla 22 Síntomas o comorbilidades que motivaron la prescripción de AP

Síntomas o comorbilidades que motivaron la prescripción de AP	n (%)
Tricotilomanía	1 (0,8)
Retraso mental	22 (17,2)
Agresividad	15 (11,7)
Alucinaciones auditivas	1 (0,8)
Estereotipias	2 (1,6)
Hiperactividad	1 (0,8)
Impulsividad	3 (2,3)
Irritabilidad	1 (0,8)
Tics	8 (6,3)

Los diagnósticos más frecuentes entre los pacientes menores de ocho años fueron el TEA (52,9%) y el trastorno del comportamiento no especificado (23,5%). Para los pacientes entre 8-14 años fueron el TDAH (40,3%) y el trastorno de comportamiento (39%). Los diagnósticos más frecuentes entre los mayores de 14 años fueron TDAH (35,3%) y el trastorno de comportamiento (29,4%).

5.2.3 Tratamiento concomitante

De los 128 pacientes incluidos, 79 (61,7%) tenían prescrito otro tratamiento psicofarmacológico concomitante en el momento de la inclusión en el registro. Los detalles con relación al tratamiento psicofarmacológico concomitante se describen a continuación en la siguiente tabla:

Tabla 23 Tratamiento psicofarmacológico concomitante en el momento de la inclusión

Tratamiento psicofarmacológico	Pacientes ¹ <i>naïve</i> N=59 n (%)	Pacientes <i>no naïve</i> N=69 n (%)
Ansiolíticos	1 (1,7)	6 (8,7)
Hipnóticos	0	8 (11,6)
Antidepresivos	7 (11,9)	11 (15,9)
Medicamentos para el tratamiento del TDAH	25 (42,4)	18 (26,1)
Antiepiléptico	5 (8,5)	9 (13,0)
Litio	0	2 (2,9)
Clonidina	0	2 (2,9)

¹Un paciente puede presentar más de un tratamiento psicofarmacológico concomitante.

5.3 Exposiciones a antipsicóticos durante el seguimiento

Se contabilizaron 165 exposiciones durante el seguimiento del estudio, 100 (78,1%) pacientes mantuvieron una única exposición a tratamiento AP, 21 (16,4%) pacientes presentaron dos exposiciones a diferente tratamiento AP, cinco pacientes presentaron tres exposiciones a diferentes tratamientos AP y dos pacientes presentaron cuatro exposiciones a diferentes tratamientos AP. Un paciente recibió tratamiento con aripiprazol en dos tiempos distintos por lo que fue considerado como dos exposiciones distintas al mismo fármaco. De las 165 exposiciones incluidas, 126 fueron uso *off label* (76,4%). La mayoría de los usos *off label* (98,4%) (124/126 exposiciones) estuvieron relacionados con la ausencia de indicación en la ficha técnica. Un 53% de los usos *off label* (67/126 exposiciones) estuvieron relacionados por el uso de los AP en edades no indicadas en la ficha técnica. Entre los fármacos más representados en nuestra población, destaca el uso *off label* del aripiprazol (59/60: 98,3%) y la risperidona (28/63: 44,4%). La prescripción de paliperidona, olanzapina y quetiapina fue *off label* en todos los casos. Para pimozida, el porcentaje de uso *off label*, fue del 60% (3/5). Se observó una mayor proporción de uso *off label* en el subgrupo de menores de 8 años (89,5%: 17/19). En el subgrupo entre 8 y 14 años, el porcentaje de uso *off label* fue de 74,4% (73/98) y en el grupo de mayores de 14 años fue del 75% (36/48).

En el 27,9% (46/165 exposiciones) de las exposiciones, el tratamiento AP fue suspendido durante el seguimiento. En el 50% de los casos (23/46 exposiciones) se suspendió por falta de respuesta, en el 36,9% (17/46 exposiciones) fue por efecto adverso, en el 6,5% (3/46 exposiciones) fue por mejoría y en el 6,5% (3/46 exposiciones) por motivos familiares.

Los efectos adversos motivaron la suspensión de tratamiento AP en el 10,3% del total exposiciones (17/165 exposiciones). En dos casos el efecto adverso se relacionó con alteraciones endocrinológicas (hiperprolactinemia), lo que representa 1,2% del total. El fármaco implicado en ambos casos fue la risperidona. El tiempo medio de seguimiento para las exposiciones fue de 11,5 meses \pm 13,1 meses. La Tabla 24 muestra el tratamiento AP en la población expuesta en relación con el tiempo medio de exposición y con la dosis recibida (mg/día y mg/kg/día).

Tabla 24 Tratamiento AP en la población pacientes/exposición en relación con el tiempo medio de exposición y con la dosis recibida

Antipsicótico	Pacientes/ exposición=165 n (%)	Tiempo medio de exposición meses (DE)	Dosis acumulada mg/día media (DE)	Dosis mg/kg/día media (DE)
Amisulprida	1 (0,6)	2,2 (-)	200 (-)	5,75 (0,05)
Aripiprazol	60 (36,4)	17,1 (18,3)	5,23 (5,54)	0,10 (0,10)
Clozapina	2 (1,2)	18,7 (1,8)	206 (65,0)	3,07 (1,12)
Levomepromazina	1 (0,6)	60,4 (-)	200 (-)	2,98 (0,09)
Olanzapina	9 (5,5)	20,3 (24,5)	10,55 (6,60)	0,19 (0,10)
Paliperidona	16 (9,7)	8,7 (7,0)	4,61 (2,96)	0,08 (0,05)
Periciazina	1 (0,6)	3,1 (-)	13 (-)	nd
Pimozida	5 (3,0)	20,9 (11,5)	2,70 (1,06)	0,06 (0,05)
Quetiapina	6 (3,6)	17,2 (19,8)	103 (35)	2,32 (1,08)
Risperidona	63 (38,2)	16,8 (14,3)	1,5 (1,88)	0,03 (0,04)
Ziprasidona	1 (0,6)	14,6 (-)	120 (-)	2,06 (-)

Dosis media de AP. nd: no disponible (no tenía peso)

En relación con los diferentes grupos de edad, risperidona fue el AP al que estuvieron más expuestos los menores de 8 años (52,6%). En el grupo de pacientes entre 8 y 14 años, los AP más representados fueron aripiprazol (43,9%) y risperidona (39,8%). Para el grupo de mayores de 14 años, el AP al que estuvieron más expuestos fue risperidona (29,2%), aripiprazol (25%) y paliperidona (20,8%).

La comparación de la edad media al inicio del tratamiento con los AP en los tres fármacos AP más representados (aripiprazol, paliperidona y risperidona) mostró diferencias estadísticamente significativas ($P=0,003$), siendo la edad de inicio de tratamiento con paliperidona, superior a la edad de inicio de aripiprazol y risperidona (14,3 vs.11,6 vs.11,6).

5.4 Alteraciones endocrinas

La incidencia de alteraciones analíticas en los parámetros endocrinos en la población incluida fue del 92,2% (118/128 pacientes). De estos un 77,1% (91/118 pacientes) presentaron al menos dos alteraciones en los parámetros analíticos endocrinos en algún momento del seguimiento.

Respecto a los seis AP más representados en el estudio (aripiprazol, olanzapina, paliperidona, pimozida, quetiapina y risperidona), más del 83% de los pacientes

presentaron alguna alteración endocrina durante el estudio. Además, más del 60% de los pacientes tratados con estos AP presentaron más de una alteración analítica, como se puede observar en la tabla 25.

En 74 pacientes (62,7%), las alteraciones analíticas se acompañaron de alguna manifestación clínica endocrino-metabólica (recogida a través de la escala SMURF). 69 pacientes (93,2%) presentaron alteración del peso /apetito¹, nueve pacientes (12%) presentaron alteraciones de las mamas², dos pacientes (2,7%) presentaron problemas en pezones/testículos, cuatro pacientes (5,4%) refirieron problemas de interés sexual.³

De los 69 pacientes con clínica endocrina-metabólica relacionada con el peso y el apetito, 60 pacientes referían aumento de apetito (en 12 de ellos, este aumento de apetito se correlacionó con un aumento de peso), 22 pacientes referían aumento de peso, diez pacientes referían pérdida de apetito (sólo en un caso, se asoció a pérdida de peso) y seis pacientes referían pérdida de peso. De los cuatro pacientes con clínica endocrina relacionada con el trastorno de interés sexual, dos pacientes presentaban aumento de la libido, un paciente presentó disminución de la libido y uno una alteración inespecífica. De los nueve pacientes con clínica endocrina relacionada con problemas mamarios y alteraciones de la menstruación, tres pacientes presentaron mastalgia, tres pacientes presentaron galactorrea y seis pacientes refirieron problemas menstruales. Tres de estos pacientes refirieron varios síntomas de forma asociada. Dos pacientes fueron diagnosticados de pubertad precoz durante el seguimiento del estudio. El 9,3% (11/118 pacientes) de estos pacientes fueron remitidos al endocrinólogo para valoración y seguimiento específico. Todos los pacientes que fueron remitidos al especialista presentaban además de la alteración analítica, manifestaciones clínicas.

¹ Pregunta para ambos sexos: ¿Ha tenido algún problema con el apetito, el peso o con la deshidratación que no estén relacionados con problemas del estómago o del intestino?

² Pregunta para chicas: ¿Ha tenido algún problema con el pecho o la menstruación?, pregunta para chicos: ¿Ha sufrido cambios alrededor de los pezones o secreción de éstos o cualquier problema con su pene o testículos?)

³ Pregunta para ambos sexos: ¿Ha tenido algún cambio en el interés o rendimiento sexual?)

Tabla 25 Alteraciones endocrinas producidas por AP

Fármaco	Nº total pacientes expuestos	Nº de pacientes con alguna alteración endocrina	% de pacientes con alguna alteración endocrina	Nº de pacientes con más de una alteración endocrina	% de pacientes con más de una alteración endocrina sobre los pacientes con alguna alteración
Amisulprida	1	1	100	1	100
Aripiprazol	60	56	93,3	43	76,8
Clozapina	2	1	50,0	0	0,0
Levomepromazina	1	1	100	1	100
Olanzapina	9	9	100	9	100
Paliperidona	16	16	100	11	68,8
Periciazina	1	0	0	0	0,0
Pimozida	5	5	100	3	60,0
Quetiapina	6	5	83,3	4	80,0
Risperidona	63	59	93,7	37	62,7
Ziprasidona	1	1	100	1	100

5.4.1 Alteración de los niveles de prolactina

De los 128 pacientes incluidos, 76 pacientes (59,4%) presentaron alteraciones en los niveles de prolactina a lo largo del seguimiento. Un 60,5% (46/76) niños presentaron elevación de prolactina por encima del rango de la normalidad, un 25% (19/76) de los niños presentaron niveles de prolactina por debajo de la normalidad, y un 14,5% (11/76) de los niños presentaron ambas alteraciones en distintos momentos del seguimiento. Todas estas alteraciones se relacionaron con el tratamiento AP.

La incidencia de alteraciones en los niveles de prolactina para cada uno de los AP durante el seguimiento se muestra en la Tabla 26 (sobre el total de exposiciones N=165). Durante el seguimiento, un mismo paciente pudo haber presentado hiper e hipoprolactinemia con un mismo AP.

Tabla 26 Incidencia de alteraciones en los niveles de prolactina para cada uno de los AP

Antipsicótico	Número de exposiciones N	Incidencia de alteraciones en los niveles de prolactina n (%)	Incidencia de hiperprolactinemia n (%)	Incidencia de hipoprolactinemia n (%)
Amisulprida	1	1 (100)	1 (100)	0
Aripiprazol	60	30 (50)	4 (6,7)	28 (46,7)
Clozapina	2	0	0	0
Levomepromazina	1	1 (100)	1 (100)	0
Olanzapina	9	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (11,1)
Paliperidona	16	13 (81,3)	13 (81,3)	1 (6,3)
Periciazina	1	0	0	0
Pimozida	5	1 (20)	1 (20)	0
Quetiapina	6	1 (16,7)	1 (16,7)	0
Risperidona	63	41 (65,1)	39 (61,9)	2 (3,2)
Ziprasidona	1	0	0	0

Con el objetivo de facilitar la descripción de las alteraciones de la prolactina, se presentan a continuación, los resultados y el análisis de la hiperprolactinemia y la hipoprolactinemia por separado.

5.4.1.1 Hiperprolactinemia

La incidencia de hiperprolactinemia (niveles $\geq 17,7$ ng/ml en varones o $\geq 29,2$ ng/ml en niñas en al menos una determinación) en la población total incluida en el estudio fue de 45,3% (58/128 pacientes). En sólo un paciente la hiperprolactinemia no se relacionó con el tratamiento AP. La incidencia de hiperprolactinemia relacionada con el tratamiento AP fue de 44,5% (57/128 pacientes).

Con relación a los fármacos con un número de exposición mayor, se observó que el uso de risperidona y paliperidona se asoció con una incidencia mayor de hiperprolactinemia que el uso de aripiprazol (61,9% vs. 81,3% vs. 6,7%). $P < 0,001$ (Tabla 26). La edad media de aparición de hiperprolactinemia relacionada con el uso de AP fue de 12,8 años (DE 3,1) con una mediana de 13 años y un rango entre 5 y 18 años. La incidencia de hiperprolactinemia relacionada con el tratamiento AP en varones fue de 45,8% (44/96) y del 40,6% (13/32) en niñas ($P = 0,684$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con los antecedentes médicos (40,7% (24/59) de pacientes con antecedentes médicos vs. 47,8% (33/69) de los pacientes sin antecedentes ($P = 0,417$)), ni en relación con los antecedentes médicos endocrinológicos (46,7% vs. 44,2%; $P = 0,536$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, en relación con los antecedentes familiares endocrinos (20,0% vs. 45,5%; $P = 0,260$).

Un 17,5% (10/57) de los pacientes con hiperprolactinemia, presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica directamente relacionada con la hiperprolactinemia. En dos pacientes, la hiperprolactinemia motivó la suspensión del tratamiento AP. Durante el seguimiento, se obtuvieron datos de parámetros analíticos de 561 visitas. En un 23,4% (131 visitas) se objetivó hiperprolactinemia. La distribución de la hiperprolactinemia con relación al tiempo de exposición para la subpoblación *naïve* y *no naïve* se muestra en las figuras 2 y 3:

Figura 2 Hiperprolactinemia relacionada con AP en pacientes *naïve*

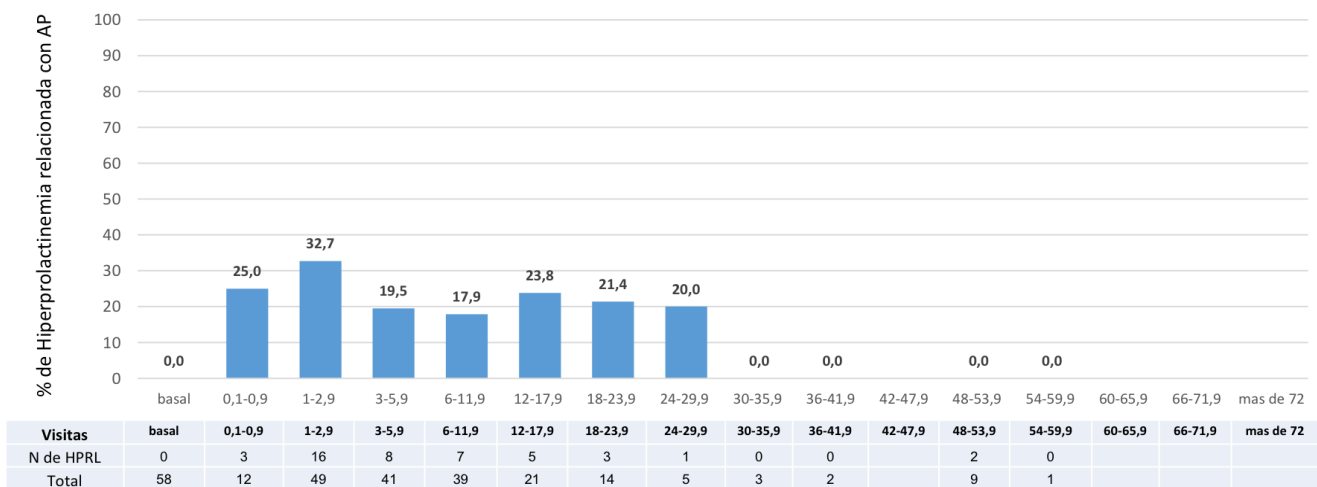
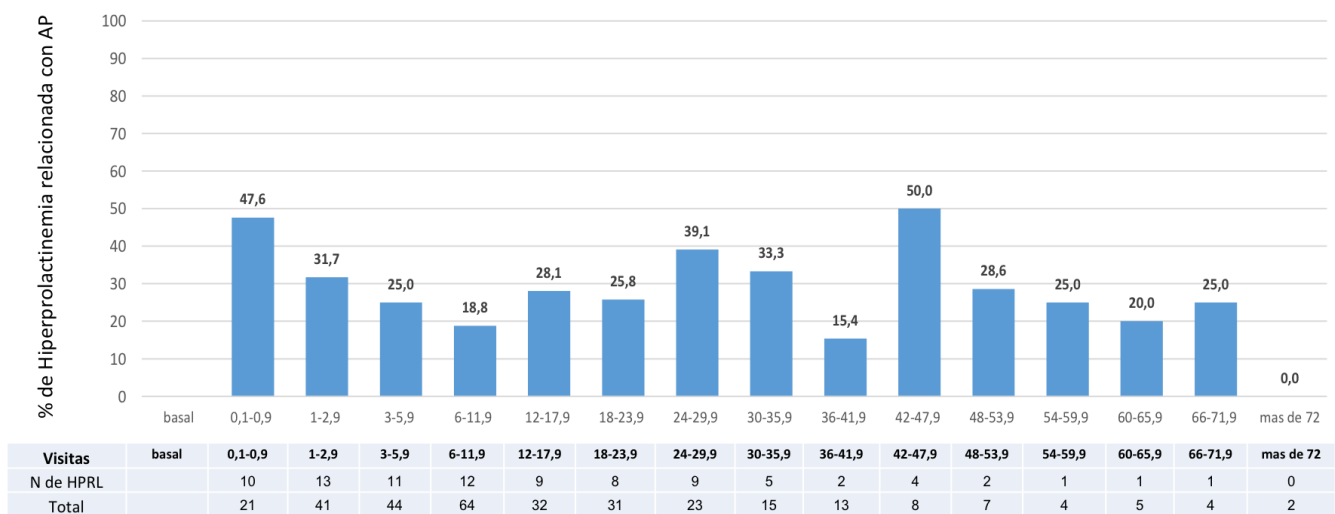


Figura 3 Hiperprolactinemia relacionada con AP en pacientes *no naïve*



5.3.1.1.1 Niveles de prolactina

Los niveles medios de prolactina en varones que presentaron hiperprolactinemia en alguna visita fueron de 33,94 ng/ml con un nivel máximo de 87,90 ng/ml. En niñas la media fue de 50,26 ng/ml con un nivel máximo de 123,70 ng/ml. En la Tabla 27 se muestran los niveles de prolactina en la población con hiperprolactinemia.

Tabla 27 Niveles de prolactina en niños varones y niñas con hiperprolactinemia

Sexo		N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Varones	No hiperprolactinemia	331	6,09	4,63	5,40	0,30	21,50
	Hiperprolactinemia	113	33,94	13,80	30,40	17,80	87,90
	<i>No naïve</i>	73	29,94	10,13	26,30	17,80	65,50
	<i>Naïve</i>	40	41,24	16,52	39,55	18,40	87,90
Niñas	No hiperprolactinemia	99	13,07	7,78	12,20	0,70	29,00
	Hiperprolactinemia	18	50,26	25,30	40,65	31,20	123,70
	<i>No naïve</i>	15	46,69	22,75	40,20	31,20	123,70
	<i>Naïve</i>	3	68,13	35,24	71,80	31,20	101,40

Durante el seguimiento de la subpoblación de pacientes *naïve* (N=59), se generaron 251 visitas. En 43 visitas se objetivó hiperprolactinemia, de 20 pacientes (33,8%). El momento de la aparición (media \pm DE) de la hiperprolactinemia en la población *naïve* fue 64 días \pm 83 con un rango entre 22 y 364 días. En 10 pacientes los niveles de prolactina se mantuvieron elevados en al menos dos visitas de forma consecutiva. Ocho de estos pacientes recibían tratamiento con risperidona y dos con paliperidona. En el resto, la hiperprolactinemia se objetivó de forma aislada en una única visita.

5.3.1.1.2 Factores basales asociados a la aparición de hiperprolactinemia

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con la aparición de hiperprolactinemia se muestran en la Tabla 28. En el análisis univariante, la asociación concomitante con otro AP se asoció significativamente con la aparición de hiperprolactinemia. Los tratamientos AP concomitantes que más frecuentemente se asociaron con hiperprolactinemia fueron amisulprida/olanzapina, aripiprazol/olanzapina, paliperidona/olanzapina, aripiprazol/quetiapina y aripiprazol/paliperidona. La asociación concomitante con otro AP permaneció significativa en el análisis multivariante (P=0,007). Los resultados en

relación con el estadio puberal y el grado de maduración sexual medido a través de los estadios de Tanner se muestran en la Tabla 29.

Tabla 28 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de hiperprolactinemia

Variable	n (%)	Hiperprolactinemia			Análisis multivariante	
		Análisis univariante			P	
		OR	IC 95%	P	P	
Edad						
<12 años Nº visitas= 201	49 (24,4)					
≥12 años Nº visitas= 300	82 (27,3)	0,892	(0,65-1,21)	0,461		
Obesidad						
IMC (percentil <85) Nº visitas= 341	94 (27,6)					
IMC (percentil ≥85) Nº visitas= 105	19 (18,1)	0,581	(0,33-1,12)	0,055		
Z-Score < 1,5 Nº visitas= 343	94 (27,4)					
Z-Score ≥ 1,5 Nº visitas= 103	19 (18,4)	0,599	(0,34-1,12)	0,060		
Tratamiento previo con otro antipsicótico						
SI Nº visitas= 104	26 (25)					
NO Nº visitas= 397	105 (26,4)	0,927	(0,56-1,52)	0,765		
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico						
SI Nº visitas= 39	17 (43,6)					
NO Nº visitas= 462	114 (24,7)	2,359	(1,21-4,59)	0,010	0,007	
Tratamiento concomitante con antidepresivos						
SI Nº visitas= 74	18 (24,3)					
NO Nº visitas= 427	113 (26,5)	0,893	(0,15-1,58)	0,699		
Tratamiento concomitante con ansiolíticos						
SI Nº visitas= 33	7 (21,2)					
NO Nº visitas= 468	124 (26,5)	0,747	(0,31-1,76)	0,504		
Tratamiento concomitante con hipnóticos						
SI Nº visitas= 47	11 (23,4)					
NO Nº visitas= 454	120 (26,4)	0,850	(0,42-1,72)	0,653		
Tratamiento concomitante con antiepilépticos						
SI Nº visitas= 82	25 (30,5)					
NO Nº visitas= 419	106 (25,3)	1,295	(0,77-2,17)	0,328		
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA						
SI Nº visitas= 153	47 (30,7)					
NO Nº visitas= 348	84 (24,1)	1,394	(0,91-2,12)	0,123		

Tabla 29 Estadios de desarrollo puberal e hiperprolactinemia

Pacientes con hiperprolactinemia		Varones (N= 273) n (%)	OR; IC 95%; P		Niñas (N= 76) n (%)	OR; IC 95%; P
Desarrollo puberal	Si (N= 134)	35 (26,19)	0,95; (0,56-1,67); 0,975	Si (N= 56)	14 (25,0)	3,00; (0,61-14,58); 0,158
	No (N= 139)	37 (26,6)		No (N= 20)	2 (10,0)	
		Varones (N= 111) n (%)	P		Niñas (N= 46) n (%)	P
Tanner: Desarrollo del vello púbico	Grado 1 (N= 12)	2 (16,7)	0,079	Grado 1 (N= 6)	0	0,065
	Grado 2 (N= 27)	7 (25,9)		Grado 2 (N= 12)	1 (8,3)	
	Grado 3 (N= 29)	3 (10,3)		Grado 3 (N= 12)	3 (25,0)	
	Grado 4 (N= 32)	13 (40,6)		Grado 4 (N= 10)	5 (50,0)	
	Grado 5 (N= 11)	4 (36,4)		Grado 5 (N= 6)	3 (50,0)	
		Varones (N= 126) n (%)	P			
Tanner: Desarrollo genital en el varón	Grado 1 (N= 15)	1 (6,7)	0,199			
	Grado 2 (N= 29)	7 (24,1)				
	Grado 3 (N= 35)	6 (17,1)				
	Grado 4 (N= 32)	11 (34,4)				
	Grado 5 (N= 15)	5 (33,3)				
					Niñas (N= 48) n (%)	P
Tanner: Desarrollo mamario en la mujer				Grado 1 (N= 3)	1 (33,3)	0,269
				Grado 2 (N= 11)	1 (9,1)	
				Grado 3 (N= 16)	3 (18,8)	
				Grado 4 (N= 11)	5 (45,5)	
				Grado 5 (N= 7)	3 (42,9)	

En varones, no se observó relación entre la hiperprolactinemia y el desarrollo puberal. El porcentaje de pacientes con hiperprolactinemia en la población con desarrollo puberal fue similar a la población sin desarrollo.

En niñas, el porcentaje de hiperprolactinemia en niñas con desarrollo puberal fue de 25% vs. 10% en las que presentaban desarrollo, sin diferencia significativa entre ellas. En relación con los estadios Tanner, se observa una tendencia a mayor hiperprolactinemia en pacientes con estadios de mayor maduración sexual, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

5.3.1.1.3 Dosis de AP e hiperprolactinemia

En la Tabla 30, se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 30 Dosis de AP e hiperprolactinemia

	Hiperprolactinemia	No hiperprolactinemia	P
Edad (años), media (DE)	12,9 (3,2)	12,5 (2,8)	0,108
Peso (kg), media (DE)	50,7 (17,4)	49,2 (16,4)	0,418
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Aripiprazol	4,16 (2,9)	5,24 (5,6)	0,738
Olanzapina	13,68 (5,7)	9,45 (6,6)	0,120
Paliperidona	5,11 (3,2)	3,50 (1,9)	0,119
Pimozida	4 (0)	2,57 (1,1)	0,068
Quetiapina	150 (0)	100 (34,1)	0,177
Risperidona	1,53 (0,9)	1,41 (2,4)	0,683
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Aripiprazol	0,08 (0,05)	0,11 (0,10)	0,660
Olanzapina	0,27 (0,08)	0,15 (0,09)	0,011
Paliperidona	0,09 (0,05)	0,06 (0,03)	0,272
Pimozida	0,20 (0)	0,05(-)	0,002
Quetiapina	-	2,32 (1,08)	-
Risperidona	0,03 (0,01)	0,03 (0,05)	0,751

Solo para olanzapina y quetiapina, en las visitas en la que se objetivó hiperprolactinemia la dosis media kg/día fue significativamente mayor.

5.3.1.1.4 Hiperprolactinemia relacionada con aripiprazol

La incidencia de hiperprolactinemia relacionada con el tratamiento con aripiprazol fue de 6,7% (4/60 exposiciones), tres pacientes varones y una niña. La edad media de aparición de hiperprolactinemia relacionada con el uso de aripiprazol fue de 14,6 años (DE 2) con un rango entre 13 y 16 años. La Tabla 31 muestra la incidencia de hiperprolactinemia relacionada con aripiprazol en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 31 Incidencia de hiperprolactinemia relacionada con aripiprazol

Aripiprazol N=60 pacientes		N	Hiperprolactinemia	OR; IC 95%; P
Género	Masculino	45	3 (6,7)	1,00; (0,09-10,40); 0,787
	Femenino	15	1 (6,7)	
Antecedentes personales médicos	Si	31	1 (3,2)	0,28; (0,02-2,94); 0,279
	No	29	3 (10,3)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	7	0	0,92; (0,85-1,01); 0,452
	No	53	4 (7,5)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	4	0	0,92; (0,86-1,01); 0,580
	No	56	4 (7,1)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cuatro pacientes con hiperprolactinemia por aripiprazol, dos pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, la hiperprolactinemia motivó la suspensión del tratamiento con aripiprazol. En estos casos, se detectó la hiperprolactinemia a los seis, 39, 63 y 762 días respectivamente. Específicamente el paciente al que se detectó la hiperprolactinemia a los seis días de tratamiento fue un paciente que estuvo previamente en tratamiento con risperidona.

Un paciente estaba en tratamiento concomitante con otro AP (quetiapina), hipnótico y un fármaco para el TDAH. El rango de los niveles alcanzados de prolactina fue entre 19,1 ng/ml en los varones y 37,8 ng/ml en la mujer, el nivel máximo fue de 35,2 ng/ml.

5.3.1.1.6 Hiperprolactinemia relacionada con paliperidona

La incidencia de hiperprolactinemia relacionada con el tratamiento con paliperidona fue de 81,3% (13/16 exposiciones). Nueve exposiciones en varones y cuatro niñas. La edad media de aparición de hiperprolactinemia relacionada con el uso de paliperidona fue de 15,1 años (DE 2,7) con un rango entre 9 y 18 años. Esta edad fue significativamente mayor que con risperidona (15,1 vs. 12,1; P=0,02).

No se encontraron diferencias significativas entre la edad de inicio de aparición de hiperprolactinemia entre aripiprazol y paliperidona (14,6 vs. 15,1; P=0,784). La Tabla 32 muestra la incidencia de hiperprolactinemia relacionada con paliperidona relacionada con paliperidona con relación al sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

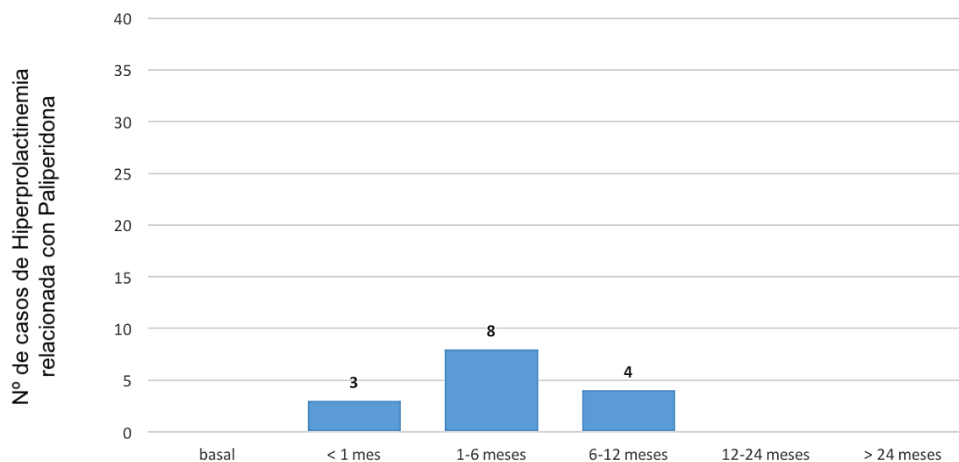
Tabla 32 Incidencia de hiperprolactinemia relacionada con paliperidona

Paliperidona N=16 pacientes		N	Hiperprolactinemia	OR; IC 95%; P
Género	Masculino	11	9 (81,8)	0,89; (0,06-12,88); 0,931
	Femenino	5	4 (80,0)	
Antecedentes personales médicos	Si	8	6 (75,0)	0,43; (0,03-5,99); 0,522
	No	8	7 (87,5)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	1	1 (100,0)	0,80; (0,62-1,03); 0,620
	No	15	12 (80,0)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	-	-
	No	16	13 (81,3)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. El 61,5% (8/16 exposiciones) de las exposiciones con hiperprolactinemia por paliperidona presentaron sintomatología clínica asociada. En ningún caso, la hiperprolactinemia motivó la suspensión del tratamiento con paliperidona. Respecto al tratamiento psicofarmacológico concomitante, un paciente recibía otro AP asociado a un fármaco antidepresivo, un paciente recibía tratamiento ansiolítico, tres pacientes recibían tratamiento antidepresivo y seis pacientes estaban en tratamiento con fármacos para el TDAH. La Figura 4 muestra el número de casos de hiperprolactinemia relacionada con paliperidona en relación con el tiempo de

tratamiento. El rango de los niveles de hiperprolactinemia en varones fue entre 18,5 ng/ml y 63,4 ng/ml y en niñas fue entre 37,8 ng/ml y 101,4 ng/ml.

Figura 4 N° de casos de hiperprolactinemia relacionada con paliperidona



5.3.1.1.9 Hiperprolactinemia relacionada con risperidona

La incidencia de hiperprolactinemia relacionada con el tratamiento con risperidona fue de 61,9% (39/63 exposiciones). La edad media de aparición de hiperprolactinemia fue de 12,1 años (DE 2,9) con un rango entre cinco y 17 años. Esta edad fue significativamente menor que la observada para paliperidona (12,1 vs 15,1; P=0,02). No se encontraron diferencias significativas entre la edad de inicio de aparición de hiperprolactinemia entre risperidona y aripiprazol (12,1 vs. 14,6). La Tabla 33 muestra la incidencia de hiperprolactinemia relacionada con risperidona con relación al sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

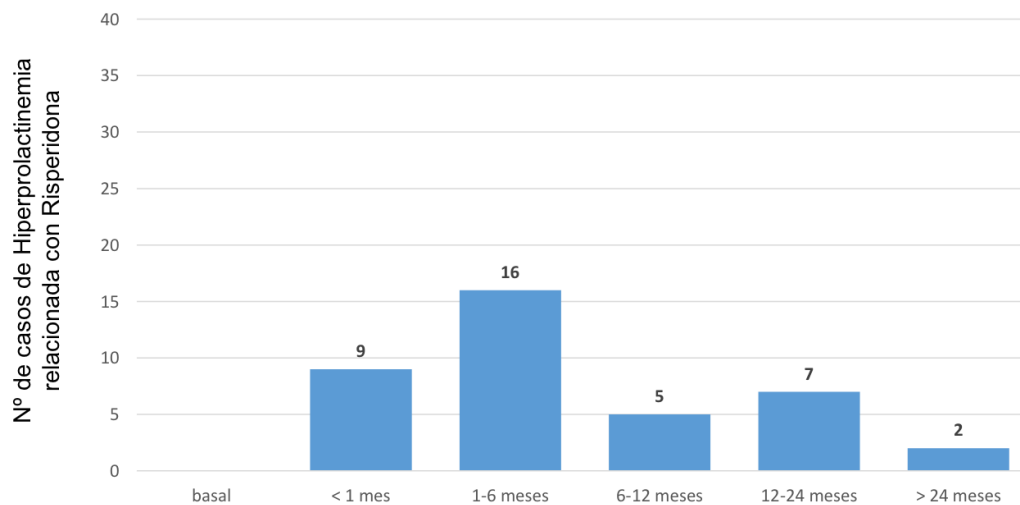
Tabla 33 Incidencia de hiperprolactinemia relacionada con risperidona

Risperidona N= 63 pacientes		N	Hiperprolactinemia	OR; IC 95%; P
Género	Masculino	46	30 (65,2)	0,60; (0,19-1,85); 0,373
	Femenino	17	9 (52,9)	
Antecedentes personales médicos	Si	22	17 (77,3)	2,93; (0,91-9,47); 0,066
	No	41	22 (53,7)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	8	7 (87,5)	5,03; (0,58-43,75); 0,141
	No	55	32 (58,2)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	1	1 (100)	0,61; (0,50-0,74); 0,619
	No	62	38 (61,3)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. En el 48,7% de los casos con hiperprolactinemia con risperidona, se asoció a sintomatología clínica endocrina. En dos casos la hiperprolactinemia motivó la suspensión del tratamiento con risperidona, lo que supone un 3,2% del total de exposiciones en tratamiento con risperidona.

Respecto al tratamiento concomitante, dos pacientes recibían tratamiento concomitante con AP, dos pacientes recibían tratamiento con fármacos ansiolíticos, siete pacientes recibían tratamiento con fármacos hipnóticos, siete pacientes con fármacos antidepresivos y trece pacientes recibían fármacos para el tratamiento del TDAH. La Figura 5 muestra el número de casos de hiperprolactinemia con risperidona en relación con el tiempo de tratamiento. El rango de hiperprolactinemia en varones fue entre 17,8 ng/ml y 87,9 ng/ml y el rango para niñas fue entre 31,2 ng/ml y 123,7 ng/ml.

Figura 5 Nº de casos de hiperprolactinemia relacionada con risperidona



5.4.1.2 Hipoprolactinemia

La incidencia de hipoprolactinemia ($\leq 2,17$ ng/ml en varones o $\leq 2,8$ ng/ml en niñas en al menos una determinación) en la población total incluida en el estudio fue de 23,4% (30/128 pacientes). Todas se consideraron relacionadas con el tratamiento AP.

El uso de aripiprazol se asoció con una incidencia mayor de hipoprolactinemia.

La edad media de aparición de las hipoprolactinemias relacionadas con el uso de AP fue de 11,8 años (DE 2,65) con una mediana de 11,3 años y un rango entre 3,6 y 15,7 años. La incidencia de hipoprolactinemia relacionada con el tratamiento AP fue significativamente mayor en varones 28,1% (27/96) vs. 9,2% (3/32) en niñas (OR; IC 95; P) (0,26; 0,07-0,94; 0,032).

En relación con los antecedentes médicos, el 23,7% (14/59) de pacientes con antecedentes médicos presentaron hipoprolactinemia vs. 23,2% (16/69) en los pacientes sin antecedentes (P=0,553). En relación con los antecedentes médicos endocrinológicos, ninguno de los pacientes que presentaba hipoprolactinemia tenían antecedentes médicos endocrinológicos.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, en relación con los antecedentes familiares endocrinológicos (21,7% vs. 25%; P=0,408). Un 3,3% (1/30) de los pacientes con hipoprolactinemia, presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica a lo largo del estudio. En ningún caso, la hipoprolactinemia motivó la suspensión del tratamiento AP. Durante el seguimiento, se obtuvieron parámetros analíticos de 561 visitas. En un 17,5% (98 visitas) se objetivó hipoprolactinemia. La distribución de la hipoprolactinemia en relación al tiempo de exposición se muestra en las Figura 6 y Figura 7

Figura 6 Hipoprolactinemia en relación con el tiempo de exposición *no naïve*

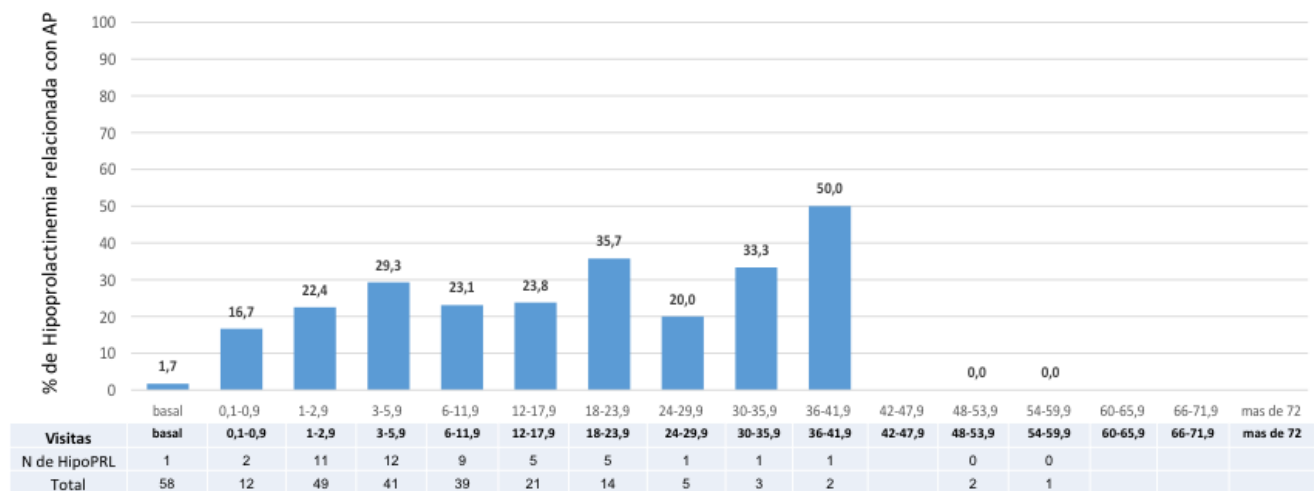
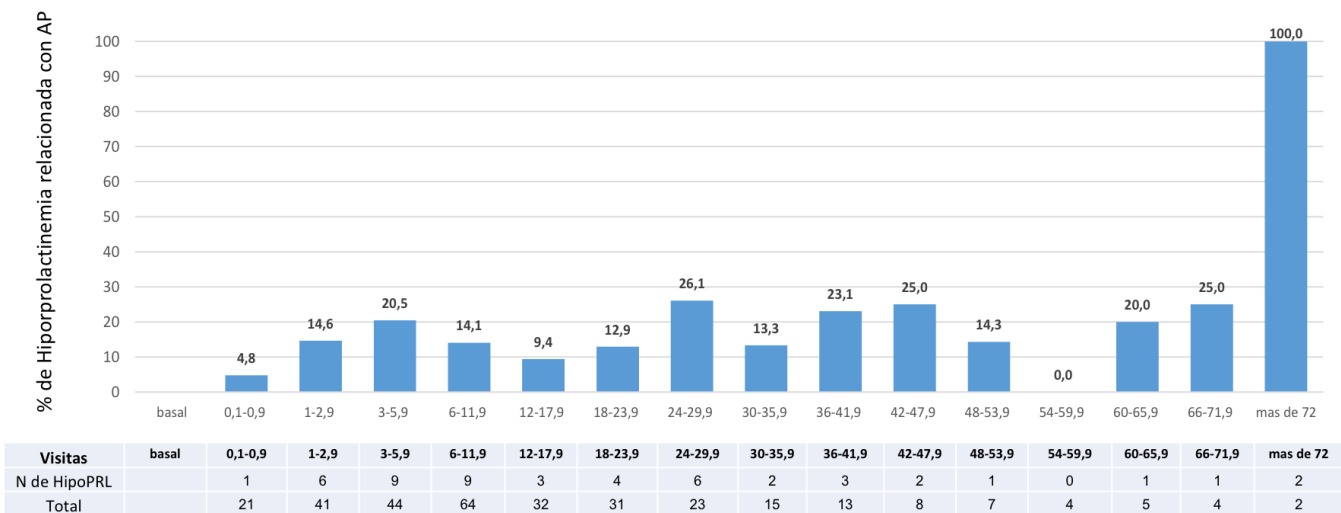


Figura 7 Hipoprolactinemia en relación con el tiempo de exposición *naïve*



5.3.1.2.1 Niveles de prolactina

Los niveles medios de prolactina en varones que presentaron hipoprolactinemia en alguna visita fueron de 1,04 ng/ml con un nivel mínimo de 0,29 ng/ml. En niñas con hipoprolactinemia la media fue de 1,45 ng/ml con un nivel máximo de 0,70 ng/ml, como lo muestra la Tabla 34.

Tabla 34 Niveles de prolactina en varones y niñas con hipoprolactinemia

Sexo		N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Varones	No hipoprolactinemia	353	16,30	14,78	9,6	2,2	87,90
	Hipoprolactinemia	91	1,04	0,45	1,0	0,29	2,1
	No naïve	43	1,05	0,50	1,2	0,29	2,1
	Naïve	48	1,03	0,41	1,0	0,29	2,1
Niñas	No hipoprolactinemia	110	19,89	18,08	15,1	2,9	123,70
	Hipoprolactinemia	7	1,45	0,49	1,4	0,7	2,2
	No naïve	7	1,45	0,49	1,4	0,7	2,2
	Naïve	-	-	-	-	-	-

Durante el seguimiento de la subpoblación de pacientes *naïve* (N=59), se generaron 251 visitas. En 48 visitas se objetivó hipoprolactinemia de 15 pacientes (25,42%). El momento de la aparición (media \pm DE) de la hipoprolactinemia en la población *naïve* fue 261 días \pm 240 con un rango de entre 29 y 1.140 días. En ocho pacientes, los niveles de prolactina se mantuvieron disminuidos en al menos dos visitas de forma consecutiva. Dos de estos pacientes recibían tratamiento con paliperidona y los otros seis con risperidona. En el resto, la hipoprolactinemia se objetivó de forma aislada en una única visita.

5.3.1.2.2 Factores basales asociados a la aparición de hipoprolactinemia

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con la aparición de hipoprolactinemia se muestran en la Tabla 35.

Tabla 35 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de hipoprolactinemia

Variable	n (%)	Hipoprolactinemia			
		Análisis univariante			Análisis multivariante
		OR	IC 95%	P	P
Edad					
<12 años N° visitas= 201	53 (26,4)				
≥12 años N° visitas= 300	43 (14,3)	0,467	(0,298-0,733)	0,001	0,03
Obesidad					
IMC (percentil < 85) N° visitas= 341	60 (17,6)				
IMC (percentil ≥ 85) N° visitas= 105	27 (25,7)	1,621	(1,12-2,724)	0,047	
Z-Score < 1,5 N° visitas= 343	61 (17,8)				
Z-Score ≥ 1,5 N° visitas= 103	26 (25,2)	1,561	(0,925-2,635)	0,065	
Tratamiento previo con otro antipsicótico					
SI N° visitas= 104	17 (16,3)				
NO N° visitas= 397	79 (19,9)	0,787	(0,443-1,398)	0,412	
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico					
SI N° visitas= 39	7 (17,9)				
NO N° visitas= 462	89 (19,3)	0,917	(0,392-2,145)	0,841	
Tratamiento concomitante con antidepresivos					
SI N° visitas= 74	13 (17,6)				
NO N° visitas= 427	83 (19,4)	0,883	(0,463-1,683)	0,873	
Tratamiento concomitante con ansiolíticos					
SI N° visitas= 33	9 (27,3)				
NO N° visitas= 468	87 (18,6)	1,642	(0,737-3,657)	0,221	
Tratamiento concomitante con hipnóticos					
SI N° visitas= 47	10 (21,3)				
NO N° visitas= 454	86 (18,9)	1,157	(0,553-2,417)	0,699	
Tratamiento concomitante con antiepilépticos					
SI N° visitas= 82	10 (12,2)				
NO N° visitas= 419	86 (20,5)	0,538	(0,266-1,086)	0,080	
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA					
SI N° visitas= 153	30 (19,6)				
NO N° visitas= 348	66 (19,0)	1,042	(0,644-1,685)	0,866	

En el análisis univariante, la edad (<12 años) y la obesidad definida como $IMC \geq 85$ se asociaron significativamente con la aparición de hipoprolactinemia. En relación con el tratamiento concomitante con otros psicofármacos no se mostró ninguna asociación con la hipoprolactinemia.

La edad <12 años permaneció estadísticamente significativa en el análisis multivariante ($P=0,003$). Los resultados en relación con el estadio puberal y el grado de maduración sexual medido a través de los estadios de Tanner se muestran en la Tabla 36.

En niñas prepuberales la incidencia de hipoprolactinemia fue mayor (15% vs. 7%) respecto a las que ya se encontraban en estadio puberal, aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas. En relación con los estadios Tanner, se observa una tendencia a mayor hipoprolactinemia en pacientes con estadios de menor maduración sexual. Alcanzándose significación estadística en el ítem de desarrollo genital en varones ($P=0,049$) (Tabla 36).

Tabla 36 Estadios de desarrollo puberal e hipoprolactinemia

Pacientes con hipoprolactinemia		Varones (N= 273) N (%)	OR; IC 95%; P		Niñas (N= 76) N (%)	OR; IC 95%; P
Desarrollo puberal	Si (N= 134)	29 (21,6)	0,68; (0,39-1,18); 0,175	Si (N= 56)	4 (7,1)	0,43; (0,08-2,14); 0,297
	No (N= 139)	40 (28,8)		No (N= 20)	3 (15,0)	
		Varones (N= 111) N (%)	P		Niñas (N= 46) N (%)	P
Tanner: Desarrollo del vello púbico	Grado 1 (N= 12)	5 (41,7)	0,082	Grado 1 (N= 6)	1 (16,7)	0,127
	Grado 2 (N= 27)	9 (33,3)		Grado 2 (N= 12)	3 (25,0)	
	Grado 3 (N= 29)	5 (17,2)		Grado 3 (N= 12)	0	
	Grado 4 (N= 32)	3 (9,4)		Grado 4 (N= 10)	0	
	Grado 5 (N=11)	2 (16,2)		Grado 5 (N= 6)	0	
		Varones (N= 126) N (%)	P			
Tanner: Desarrollo genital en el varón	Grado 1 (N= 15)	6 (4,0)	0,049			
	Grado 2 (N= 29)	11 (37,9)				
	Grado 3 (N= 35)	6 (17,1)				
	Grado 4 (N= 32)	4 (12,5)				
	Grado 5 (N= 15)	2 (13,3)				
					Niñas (N= 48) N (%)	P
Tanner: Desarrollo mamario en la mujer				Grado 1 (N= 3)	2 (66,7)	0,001
				Grado 2 (N= 11)	2 (18,7)	
				Grado 3 (N= 16)	0	
				Grado 4 (N= 11)	0	
				Grado 5 (N= 7)	0	

5.3.1.2.3 Dosis de AP e hipoprolactinemia

En la Tabla 37, se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 37 Dosis de AP e hipoprolactinemia

	Hipoprolactinemia	NO hipoprolactinemia	P
Edad (años), media (DE)	11,8 (2,6)	12,8 (2,9)	0,002
Peso (kg), media (DE)	50,1 (16,4)	47,7 (17,6)	0,230
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Aripiprazol	6,03 (5,06)	4,57 (5,86)	0,063
Olanzapina	10 (-)	10,57 (6,71)	0,934
Paliperidona	3 (-)	4,66 (2,30)	0,588
Risperidona	1,05 (0,61)	1,47 (1,90)	0,701
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Aripiprazol	0,13 (0,10)	0,08 (0,09)	0,006
Olanzapina	0,18 (-)	0,19 (0,10)	0,972
Paliperidona	0,07 (-)	0,08 (0,05)	0,790
Risperidona	0,03 (0,02)	0,03 (0,04)	0,973

En consonancia con los datos del análisis previo, en relación con la edad se objetivó que la edad media en los pacientes con hipoprolactinemia fue significativamente menor (11,8 vs. 12,8; P=0,002). Solo para aripiprazol, en las visitas en la que se objetivó hipoprolactinemia la dosis media kg/día fue significativamente mayor.

5.3.1.2.4 Hipoprolactinemia relacionada con aripiprazol

La incidencia de hipoprolactinemia relacionada con el tratamiento con aripiprazol fue de 46,7% (28/60 exposiciones), de los cuales 25 fueron pacientes varones y tres niñas.

La edad media de aparición de hipoprolactinemia relacionada con el uso de aripiprazol fue de 11,8 años (DE 2,7) con un rango entre 3,6 y 18 años. La Tabla 38 muestra la incidencia de hipoprolactinemia en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 38 Incidencia de hipoprolactinemia relacionada con aripiprazol

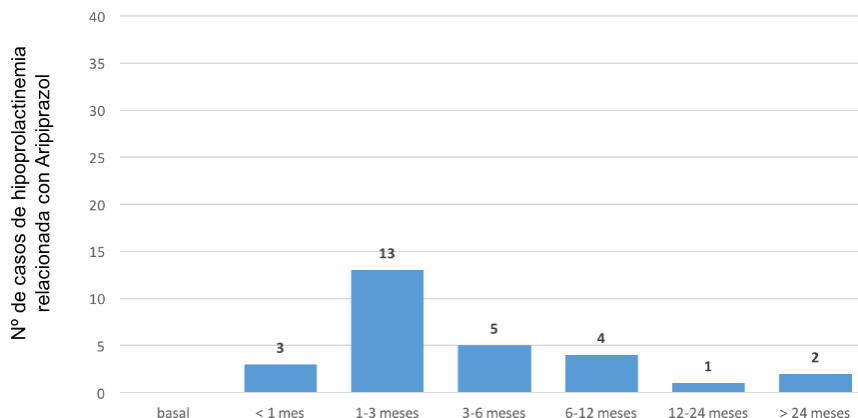
Aripiprazol N=60 exposiciones		N	Hipoprolactinemia	OR; IC 95%; P
Género	Masculino	45	25 (55,6)	0,20; (0,05 -0,80); 0,020
	Femenino	15	3 (20,0)	
Antecedentes personales médicos	Si	31	14 (45,2)	0,88; (0,32-2,43); 0,809
	No	29	14 (48,3)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	7	0	0,47; (0,35-0.62); 0,008
	No	53	28(52,8)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	4	1 (25,0)	0,35; (0,035-3,65); 0,369
	No	56	27(48,2)	

Se observó una mayor incidencia de hipoprolactinemia asociada a aripiprazol significativamente mayor en varones que en niñas. La no existencia de antecedentes endocrinológicos previos se asoció con una mayor incidencia de hipoprolactinemia.

En el 50% de los casos (14 /28 hipoprolactinemias), los pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica. En ningún caso, la hipoprolactinemia motivó la suspensión del tratamiento con aripiprazol.

Respecto al tratamiento psicofarmacológico concomitante, cuatro pacientes recibían tratamiento concomitante con AP, cuatro pacientes recibían tratamiento ansiolítico, tres pacientes recibían hipnóticos, siete pacientes recibían tratamiento con antidepresivos y 11 pacientes recibían tratamiento con fármacos para el TDHA. La Figura 8 muestra el número de casos de hipoprolactinemia en relación con el tiempo de tratamiento con aripiprazol. Los rangos de los niveles de prolactina se situaron entre 0,3 ng/ml y 2,2 ng/ml.

Figura 8 Nº de casos de hipoprolactinemia relacionada con aripiprazol



5.4.2 Alteraciones tiroideas

De los 128 pacientes incluidos, 81 pacientes (63,3%) presentaron alteraciones en los niveles de alguna hormona tiroidea (TSH, T4 o T3) a lo largo del seguimiento. En 58 (45,3%) pacientes estas alteraciones estuvieron relacionadas con el tratamiento AP. De estos, 50 pacientes (86,2%) presentaron niveles de T3 por encima de los valores normales, tres pacientes (5,2%) presentaron niveles de TSH por encima de los valores normales y cinco pacientes (8,65%) presentaron niveles altos de la normalidad de la T3 o niveles altos de la normalidad de la TSH. No se objetivaron alteraciones a nivel de la T4, ni niveles de T3 y TSH por debajo de los límites de la normalidad en ningún paciente.

La incidencia de alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas para cada uno de los AP durante el seguimiento se muestra en la Tabla 39 (sobre el total de exposiciones N=165). Durante el seguimiento, un mismo paciente pudo haber presentado aumento de TSH y T3 con un mismo AP.

Tabla 39 Incidencia de alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas para cada uno de los AP

Antipsicótico	Número de exposiciones	Incidencia de alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas (TSH y T3) n (%)	Incidencia de aumento de TSH n (%)	Incidencia de aumento de T3 n (%)
Amisulprida	1	1 (100)	0	1 (100)
Aripiprazol	60	27 (45)	3(5,0)	25 (41,7)
Clozapina	2	1 (50)	0	1 (50)
Levomepromazina	1	0	0	0
Olanzapina	9	4 (44,4)	2 (22,2)	4 (44,4)
Paliperidona	16	5 (31,2)	2 (12,5)	4 (25)
Periciazina	1	0	0	0
Pimozida	5	4 (80)	0	4 (80)
Quetiapina	6	3 (50)	1 (16,7)	2 (33,3)
Risperidona	63	26 (41,3)	1 (1,6)	26 (41,3)
Ziprasidona	1	0	0	0

Los resultados y el análisis de las alteraciones en las hormonas tiroideas se presentan por separado a continuación.

5.4.2.1 Aumento de la TSH

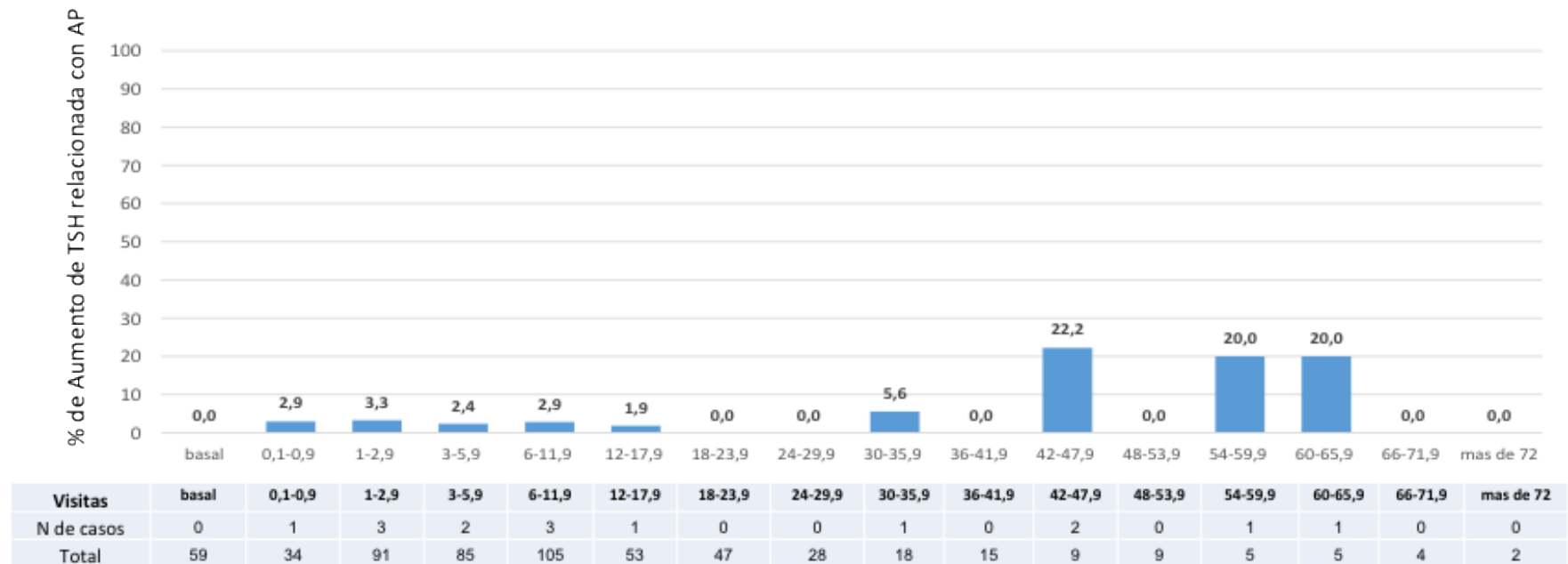
La incidencia de aumento de la TSH (niveles ≥ 5 $\mu\text{IU/ml}$ en al menos una determinación) en la población total incluida en el estudio fue de 10,2% (13/128 pacientes). En cinco pacientes la alteración no se relacionó con el tratamiento AP. La incidencia de aumento de la TSH relacionada con el tratamiento AP fue de 6,3% (8/128 pacientes).

El uso de olanzapina y quetiapina se asociaron con una incidencia mayor de aumento de TSH. La edad media de aparición de aumento de TSH relacionada con el uso de AP fue de 11 años (DE 3,7) con una mediana de 12,3 años y un rango entre 6 y 16 años. La incidencia de aumento de TSH relacionada con el tratamiento AP fue significativamente mayor en niñas que en varones, 15,6% (5/32) vs. 3,1% (3/96) (OR; IC 95; P) (5,741; 1,289-22,577; 0,001).

En relación con los antecedentes médicos, el 8,5% (5/59) de pacientes con antecedentes médicos presentaron aumento de la TSH vs. 4,3% (3/69) en los pacientes sin antecedentes (P=0,336). En relación con los antecedentes médicos endocrinológicos, ninguno de los pacientes que presentaba aumento de la TSH tenían antecedentes médicos endocrinológicos. Tampoco se observó antecedentes familiares endocrinológicos en los pacientes que presentaba aumento de la TSH. Un 50% (4/8) de los pacientes con aumento de TSH, presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica a lo largo del estudio. En ningún caso, el aumento de la TSH motivó la suspensión del tratamiento AP.

Cinco de los ocho pacientes eran *no naïve* al tratamiento AP. Durante el seguimiento, se obtuvieron parámetros datos analíticos de 569 visitas. En un 2,6% (15 visitas) se objetivó aumento de la TSH. La distribución de aumento de TSH en relación con el tiempo de exposición se muestra en la figura 9 de forma global.

Figura 9 Aumento de TSH en relación con el tiempo de exposición total



5.3.2.1.1 Niveles de aumento TSH

Los niveles medios de TSH en los pacientes que presentaron incremento en alguna visita fueron de 6,63 μ IU/ml con un nivel mínimo de 5,1 μ IU/ml y un nivel máximo de 9,67 μ IU/ml. No se observaron diferencias en la magnitud de incremento de TSH entre los pacientes *naïve* y *no naïve* (5,9 vs. 6,7; P=0,490). Los detalles se observan en la Tabla 40.

Tabla 40 Niveles de TSH en varones y niñas con aumento de TSH

Sexo		N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Varones	No hipoprolactinemia	353	16,30	14,78	9,6	2,2	87,90
	Hipoprolactinemia	91	1,04	0,45	1,0	0,29	2,1
	<i>No naïve</i>	43	1,05	0,50	1,2	0,29	2,1
	<i>Naïve</i>	48	1,03	0,41	1,0	0,29	2,1
Niñas	No hipoprolactinemia	110	19,89	18,08	15,1	2,9	123,70
	Hipoprolactinemia	7	1,45	0,49	1,4	0,7	2,2
	<i>No naïve</i>	7	1,45	0,49	1,4	0,7	2,2
	<i>Naïve</i>	-	-	-	-	-	-

En tres pacientes *naïve*, el momento de la aparición del aumento de la TSH fue al mes, a los dos meses y los 2,9 años desde el inicio del tratamiento AP.

5.3.2.1.2 Factores basales asociados a la aparición de aumento de TSH

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con la aparición de aumento de TSH se muestran en la Tabla 41.

Tabla 41 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de aumento de TSH

Variable	n (%)	Aumento de TSH			
		Análisis univariante			Análisis multivariante
		OR	IC 95%	P	P
Edad					
<12 años Nº visitas= 204	8 (3,9)				
≥12 años Nº visitas= 304	7 (2,3)	0,577	(0,206-1,618)	0,291	
Obesidad					
IMC (percentil <85) Nº visitas= 344	7 (2)				
IMC (percentil ≥85) Nº visitas= 105	4 (4,8)	2,407	(0,748-7,749)	0,129	
Z Score <1,5 Nº visitas= 346	7 (2)				
Z Score ≥1,5 Nº visitas= 103	5 (4,9)	2,471	(0,767-7,957)	0,118	
Tratamiento previo con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 106	5 (4,7)				
NO Nº visitas= 402	10 (2,5)	1,941	(0,649-5,804)	0,228	
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 40	3 (7,5)				
NO Nº visitas= 468	12 (2,6)	3,081	(0,832-11,405)	0,077	
Tratamiento concomitante con antidepresivos					
SI Nº visitas= 75	1 (1,3)				
NO Nº visitas= 433	14 (3,2)	0,404	(0,052-3,122)	0,370	
Tratamiento concomitante con ansiolíticos					
SI Nº visitas= 33	1 (3)				
NO Nº visitas= 465	14 (2,9)	1,029	(0,131-8,075)	0,978	
Tratamiento concomitante con hipnóticos					
SI Nº visitas= 47	4 (8,5)				
NO Nº visitas= 461	11 (2,4)	3,805	(1,162-12,4647)	0,018	
Tratamiento concomitante con antiepilépticos					
SI Nº visitas= 84	11 (13,1)				
NO Nº visitas= 424	4 (0,9)	15,822	(4,905-51,032)	<0,001	<0,001
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA					
SI Nº visitas= 155	1 (0,6)				
NO Nº visitas= 353	14 (4)	0,157	(0,020-1,206)	0,080	

En el análisis univariante, tanto el tratamiento concomitante con hipnóticos como con antiepilépticos se asociaron significativamente con el aumento de TSH. Aunque no mostró diferencias estadísticamente significativas, en el grupo de pacientes obesos (IMC ≥ 85), se observó un porcentaje mayor de elevación de TSH (4,8% vs. 2%).

En relación con el tratamiento concomitante con otros psicofármacos no se mostró ninguna asociación con el aumento de TSH. El uso concomitante de AP con antiepiléptico permaneció estadísticamente significativo en el análisis multivariante ($P < 0,001$).

5.3.2.1.3 Dosis de AP y aumento de TSH

En la Tabla 42 se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 42 Dosis de AP y aumento de TSH

	Aumento de TSH	No aumento de TSH	P
Edad (años), media (DE)	10,9 (3,7)	12,7(2,9)	0,028
Peso (kg), media (DE)	40,8 (10,9)	49,8(16,8)	0,091
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Aripiprazol	2,2 (0,83)	5,25 (5,54)	0,221
Olanzapina	11,67 (7,22)	10,43 (6,66)	0,763
Paliperidona	2,70 (1,25)	4,84 (3,02)	0,129
Quetiapina	125 (-)	101,67 (35,94)	0,540
Risperidona	0,50 (-)	1,46 (1,88)	0,610
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Aripiprazol	0,06 (0,03)	0,10 (0,10)	0,358
Olanzapina	0,26 (0,05)	0,18 (0,10)	0,191
Paliperidona	0,04 (-)	0,08 (0,05)	0,444
Quetiapina	3,17(-)	2,25 (1,10)	0,443
Risperidona	0,01 (-)	0,03 (0,04)	0,658

Se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en relación con la edad. La edad media en los pacientes con aumento de la TSH fue significativamente menor (10,9 vs. 12,7; $P=0,028$). En relación con las dosis no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los fármacos evaluados.

5.4.2.2 Descenso de la TSH

Durante el seguimiento, no hubo descenso de los niveles de TSH por debajo del límite ($\leq 3,5$ $\mu\text{IU/ml}$ en al menos una determinación). Ese seguimiento ha incluido a 128 pacientes, que corresponden a 165 exposiciones y 569 visitas. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de $16,3 \pm 15,7$ meses, con una mediana de 11,1 meses (rango entre 0,9 y 67,3 meses).

5.4.2.3 Aumento de la T3

La incidencia del aumento de T3 en la población total incluida ($\geq 4,2$ pg/ml en al menos una determinación) en el estudio fue de 60,9% (78/128 pacientes). En 23 pacientes este aumento no se relacionó con el tratamiento AP. La incidencia del aumento de T3 relacionada con el tratamiento AP fue de 43% (55/128 pacientes). La incidencia para cada fármaco fue variable, situándose entre el 80% de pimozida y el 33,3% de quetiapina (ver Tabla 39). La edad media de aparición de aumento de T3 relacionada con el uso de AP fue de 11,5 años (DE 3,0) con una mediana de 12 años y un rango entre 3,5 y 18 años. El aumento de T3 relacionada con el tratamiento AP en varones fue de 40,6% (39/96) y del 50% (16/32) en niñas ($P=0,235$).

En relación con los antecedentes médicos, el 42,4% (25/59) de pacientes con antecedentes médicos presentaron aumento de T3 vs. 43,5% (30/69) en los pacientes sin antecedentes ($P=0,561$). En relación con los antecedentes médicos endocrinológicos, el 26,7% (4/15) de pacientes con antecedentes presentaban aumento de T3 vs. 45,1% (51/113) de los pacientes sin patología endocrina previa ($P=0,267$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, en relación con los antecedentes familiares endocrinos (20% vs. 43%; $P=0,390$). Un 74,5% (41/55) de los pacientes con aumento de T3, presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica asociada. En ningún caso, el aumento de T3 motivó la suspensión del tratamiento AP.

Durante el seguimiento, se obtuvieron datos de parámetros analíticos de 566 visitas. En un 20,7% (117 visitas) se objetivó aumento de T3. La distribución de aumento de T3 en relación al tiempo de exposición se muestra en las Figura 10 y Figura 11.

Figura 10 Aumento de T3 en relación con el tiempo de exposición en pacientes *no naïve*

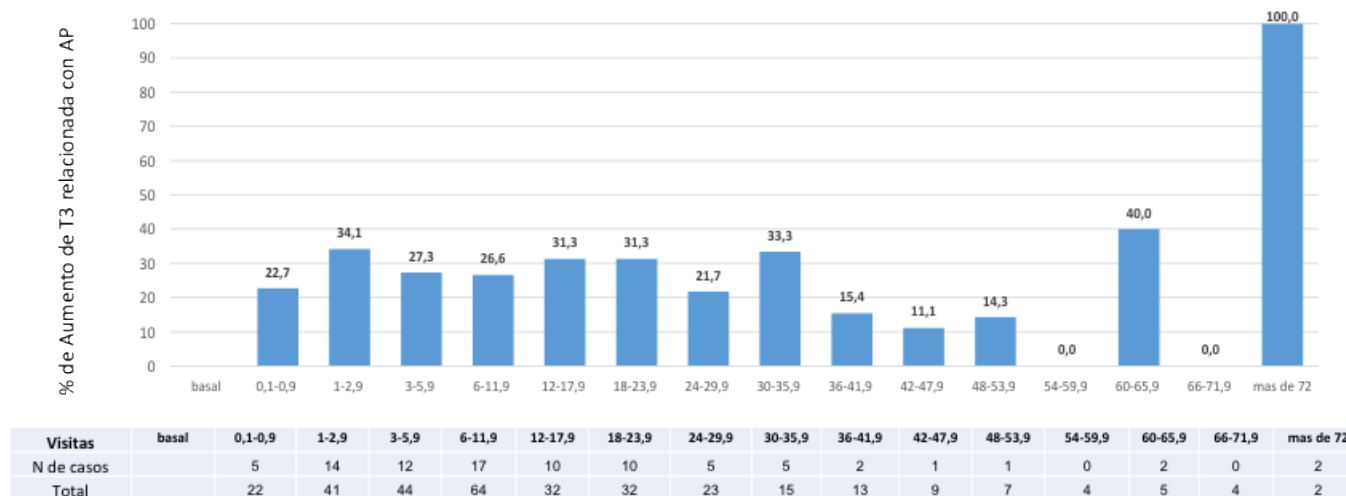
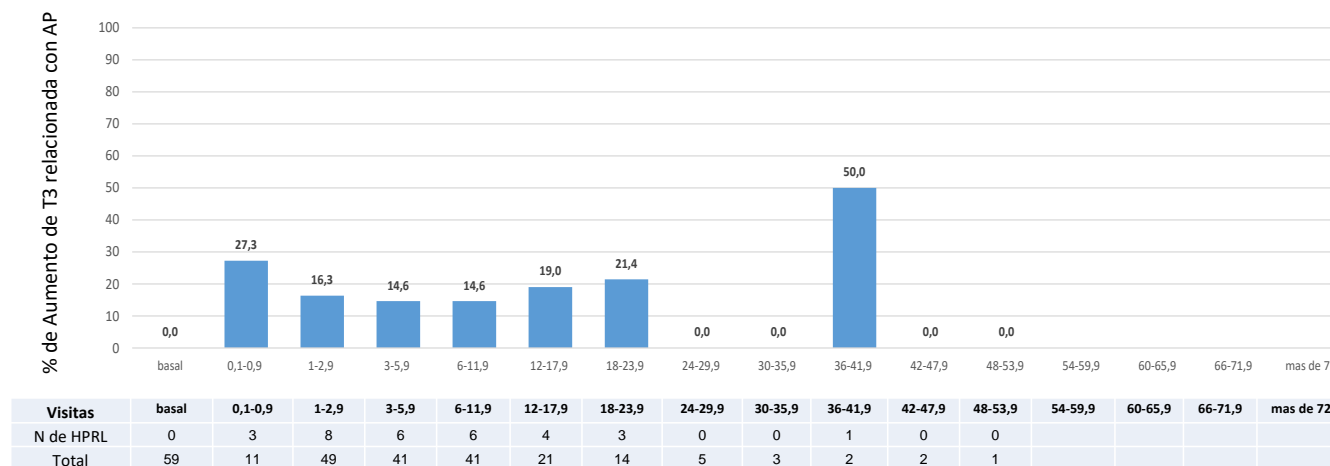


Figura 11 Aumento de T3 en relación con el tiempo de exposición *naïve*



5.4.2.3.1 Niveles de T3

Los niveles medios de T3 en los pacientes que presentaron incremento de T3 relacionado con el AP en alguna visita fueron de 4,54 pg/ml con un nivel mínimo de 4,21 pg/ml y un nivel máximo de 5,68 pg/ml. Se observaron diferencias en la magnitud de incremento de T3 entre los pacientes *naïve* y *no naïve* (4,43 vs. 4,57; P=0,039) como se muestra en la Tabla 43.

Tabla 43 Niveles de aumento de T3

	N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
No aumento de T3	388	3,79	0,42	3,81	1,17	5,09
Aumento de T3	117	4,53	0,31	4,46	4,21	5,68
No <i>naïve</i>	86	4,57	0,34	4,47	4,21	5,68
<i>Naïve</i>	31	4,43	0,16	4,40	4,21	4,80

Durante el seguimiento de la subpoblación de pacientes *naïve*, se generaron 249 visitas. En 31 visitas se objetivó aumento de T3, lo que correspondió a 22 pacientes. El momento de la aparición (media \pm DE) del aumento de T3 en la población *naïve* fue 219 días \pm 281 con un rango de entre 27 y 1.147 días. En dos pacientes, los niveles de T3 se mantuvieron elevados en al menos dos visitas de forma consecutiva. Uno de estos pacientes recibía tratamiento con risperidona y el otro recibía aripiprazol. En el resto, el aumento de T3 se objetivó de forma aislada en una única visita.

5.4.2.3.2 Factores basales asociados con el aumento de T3

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con la aparición con el aumento de T3 se muestran en la Tabla 44.

En el análisis univariante, los pacientes que habían recibido previamente otro AP (*switcher*), presentaron una mayor incidencia de aumento de la T3. Este factor permaneció significativo en el análisis multivariante (P=0,020). No se encontraron otros factores relacionados (Tabla 44).

Tabla 44 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de aumento de T3

Variable	n (%)	Aumento de T3			Análisis multivariante P
		Análisis univariante			
		OR	IC 95%	P	
Edad					
<12 años Nº visitas= 202	54 (26,7)	0,719	(0,474-1,092)	0,132	
≥12 años Nº visitas= 303	63 (20,8)				
Obesidad					
IMC (percentil <85) Nº visitas= 342	78 (22,8)	1,058	(0,632-1,771)	0,895	
IMC (percentil ≥85) Nº visitas= 105	25 (23,8)				
Z Score <1,5 Nº visitas= 344	78 (22,7)	1,093	(0,652-1,832)	0,790	
Z Score ≥1,5 Nº visitas= 103	25 (24,3)				
Tratamiento previo con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 105	33 (31,4)	1,724	(1,070-2,778)	0,027	0,020
NO Nº visitas= 400	84 (21)				
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 40	7 (17,5)	0,685	(0,295-1,591)	0,440	
NO Nº visitas= 465	110 (23,7)				
Tratamiento concomitante con antidepresivos					
SI Nº visitas= 75	12 (16)	0,590	(0,306-1,135)	0,138	
NO Nº visitas= 430	105 (24,4)				
Tratamiento concomitante con ansiolíticos					
SI Nº visitas= 33	4 (12,1)	0,438	(0,151-1,273)	0,139	
NO Nº visitas= 472	113 (23,9)				
Tratamiento concomitante con hipnóticos					
SI Nº visitas= 47	6 (12,8)	0,457	(0,189-1,106)	0,101	
NO Nº visitas= 458	111 (24,2)				
Tratamiento concomitante con antiepilépticos					
SI Nº visitas= 84	21 (25)	1,128	(0,655-1,944)	0,672	
NO Nº visitas= 421	96 (22,8)				
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA					
SI Nº visitas= 154	41 (26,6)	1,313	(0,847-2,035)	0,252	
NO Nº visitas= 351	76 (21,7)				

5.4.2.3.3 Dosis de AP y aumento de T3

En la Tabla 45, se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 45 Dosis de AP y aumento de T3

	Aumento de T3	No Aumento de T3	P
Edad (años), media (DE)	11,5 (3,0)	12,9 (2,8)	<0,01
Peso (kg), media (DE)	46,3 (15,3)	50,8 (16,9)	0,017
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Amisulprida	200 (0)	-	-
Aripiprazol	5,89 (6,75)	5,02 (5,15)	0,363
Clozapina	175 (-)	216,6 (76,37)	0,683
Olanzapina	10,62 (6,57)	10,53 (6,72)	0,981
Paliperidona	3,81 (1,82)	4,86 (3,24)	0,322
Pimozida	3 (1,0)	2,5 (1,09)	0,281
Quetiapina	62,50 (53,03)	108,92 (30,40)	0,080
Risperidona	1,10 (0,63)	1,58 (2,13)	0,144
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Amisulprida	5,75 (0,6)	-	-
Aripiprazol	0,12 (0,13)	0,10 (0,09)	0,437
Clozapina	2,55 (-)	3,25 (1,30)	0,687
Olanzapina	0,22 (0,08)	0,18 (0,10)	0,472
Paliperidona	0,07 (0,04)	0,08 (0,05)	0,781
Pimozida	0,06 (0,03)	0,06 (0,06)	0,947
Quetiapina	0,54 (-)	2,49 (0,97)	0,085
Risperidona	0,03 (0,01)	0,03 (0,04)	0,685

Se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en relación con la edad. La edad media en los pacientes con aumento de la T3 fue significativamente menor (11,5 vs. 12,9; P< 0,001).

5.4.2.3.4 Aumento de T3 relacionada con aripiprazol

La incidencia de aumento de T3 relacionada con el tratamiento con aripiprazol fue de 41,7% (25/60 exposiciones), 19 pacientes varones y seis niñas. La edad media de aparición de aumento de T3 relacionada con el uso de aripiprazol fue de 12,3 años (DE 2,68) con un rango entre siete y 18 años. La Tabla 46 muestra la incidencia de aumento

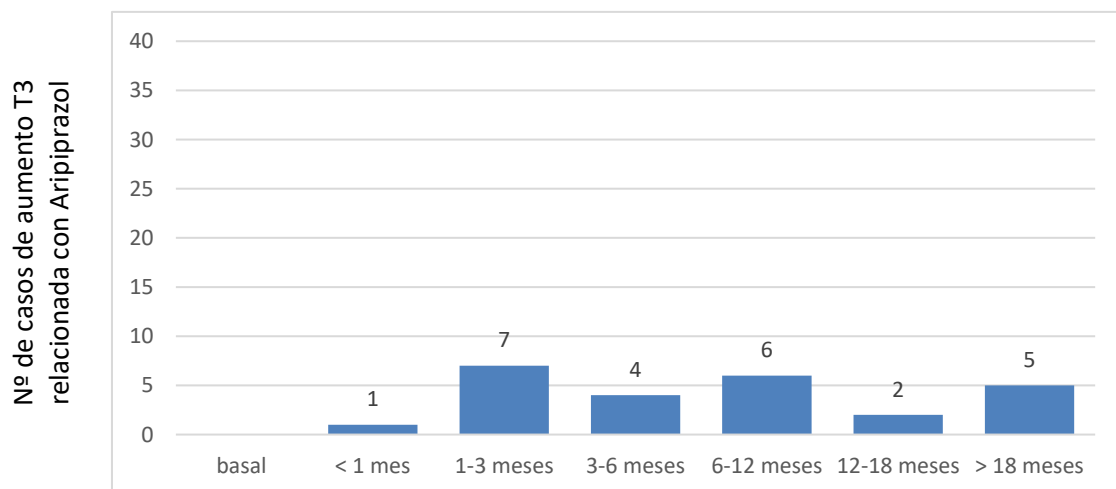
de T3 relacionada con aripiprazol en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 46 Incidencia de aumento de T3 relacionada con aripiprazol

Aripiprazol N=60 pacientes		N	Aumento de T3	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	45	19 (42,2)	0,912; (0,277 -3,0); 0,080
	Femenino	15	6 (40)	
Antecedentes personales médicos	Si	31	15(48,4)	1,781; (0,629-5,042); 0,306
	No	29	10 (34,5)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	7	1 (14,3)	0,201; (0,023-1,790); 0,222
	No	53	24 (45,3)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	4	1 (25)	0,444;(0,043-4,542); 0,634
	No	56	24(42,9)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los 25 pacientes con aumento de T3 por aripiprazol, 14 (56 %) pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, el aumento de la T3 motivó la suspensión del tratamiento con aripiprazol. Respecto al tratamiento concomitante, dos pacientes recibían tratamiento con otro AP, cuatro pacientes recibían tratamiento ansiolítico, un paciente tratamiento hipnótico y nueve pacientes recibían tratamiento con fármacos para el tratamiento del TDHA. La Figura 12 muestra el número de casos de elevación de la T3 en relación con el tiempo de tratamiento. El rango de aumento de T3 fue entre 4,21 pg/ml y 5,68 pg/ml.

Figura 12 N° de casos de aumento T3 relacionada con aripiprazol



5.4.2.3.5 Aumento de T3 relacionada con olanzapina

La incidencia de aumento de T3 relacionada con el tratamiento con olanzapina fue de 44,4% (4/9 exposiciones), tres pacientes varones y una niña. La edad media de aparición fue de 10 años (DE 3,5) con un rango entre 6 y 14 años. La Tabla 47 muestra la incidencia de aumento de T3 relacionada con olanzapina en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 47 Incidencia de aumento de T3 relacionada con olanzapina

Olanzapina N=9 pacientes		N	Aumento de T3	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	7	3 (42,9)	1,333; (0,057 -31,121); 0,858
	Femenino	2	1 (50,0)	
Antecedentes personales médicos	Si	4	1 (25,0)	0,222; (0,012-3,979); 0,524
	No	5	3 (60,0)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	1	0	0,500; (0,250-1,0); 0,343
	No	8	4 (50,0)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	0	-
	No	9	4 (44,4)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales.

De los cuatro pacientes con aumento de T3 con olanzapina, dos (50%) pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, el aumento de la T3 motivó la suspensión del tratamiento con olanzapina.

De los cuatro casos en que se detectó aumento de T3, un paciente fue en los primeros tres meses, un paciente entre los seis meses y el año de tratamiento y los dos restantes por encima de los 18 meses de tratamiento. Tres de los cuatro pacientes recibían tratamiento concomitante, dos con ácido valproico y el otro con metilfenidato. El rango de T3 fue entre 4,23 pg/ml y 4,52 pg/ml.

5.4.2.3.6 Aumento de T3 relacionada con paliperidona

La incidencia de aumento de T3 relacionada con el tratamiento con paliperidona fue de 25% (4/16 exposiciones), tres pacientes varones y una niña. La edad media de aparición de aumento de T3 relacionada con el uso de paliperidona fue de 11,9 años (DE 3,9) con un rango entre 7 y 17 años. La Tabla 48 muestra la incidencia de aumento de T3 relacionada con paliperidona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 48 Incidencia de aumento de T3 relacionada con paliperidona

Paliperidona N=16 pacientes		N	Aumento de T3	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	11	3 (27,3)	0,66; (0,05-8,63); 0,750
	Femenino	5	1 (20)	
Antecedentes personales médicos	Si	8	2 (25)	1,00; (0,104-9,614); 1,000
	No	8	2(25)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	1	0 (0)	0,733; (0,540-1,002); 0,551
	No	15	4 (26,7)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	-	-
	No	16	4 (25)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cuatro pacientes con aumento de T3 por paliperidona, tres (75%) pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, el aumento de la T3 motivó la suspensión del tratamiento con paliperidona. De los cuatro casos en que se detectó aumento de T3, un paciente fue en los primeros 30 días, dos pacientes entre los 30 días y los tres meses y un paciente entre los tres y seis meses. Un paciente se encontraba con tratamiento concomitante con otro AP y ácido valproico, y uno recibía tratamiento con fármacos para el TDAH. El rango de T3 fue entre 4,31 pg/ml y 5,22 pg/ml.

5.4.2.3.7 Aumento de T3 relacionada con pimozida

La incidencia de aumento de T3 relacionada con el tratamiento con pimozida fue de 80% (4/5 exposiciones), tres pacientes varones y una niña. La edad media de aparición de aumento de T3 relacionada con el uso de pimozida fue de 12 años (DE 2,9) con un rango entre 8 y 15 años. La Tabla 49 muestra la incidencia de aumento de T3 relacionada con

pimozida en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 49 Incidencia de aumento de T3 relacionada con pimozida

Pimozida N=5 pacientes		N	Aumento de T3	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	4	3 (75)	0,750; (0,426-1.321); 0,576
	Femenino	1	1 (100)	
Antecedentes personales médicos	Si	1	1 (100)	0,750; (0,426-1,321); 0,576
	No	4	3 (75)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	0	-	-
	No	5	4 (80)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	-	-
	No	5	4 (80)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cuatro pacientes con aumento de T3 por pimozida, sólo un (25%) paciente refirió alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso el aumento de la T3 motivó la suspensión del tratamiento con pimozida. De los cuatro casos en que se detectó aumento de T3, en un paciente se detectó entre los 30 días y los tres meses, en un paciente entre los 6 y 12 meses, en un paciente entre los 12 y 18 meses y el los restantes entre los 18 y los 24 meses. Tres pacientes se encontraban en tratamiento con fármacos para TDAH. El rango de T3 fue entre 4,25 pg/ml y 5,06 pg/ml.

5.4.2.3.8 Aumento de T3 relacionada con risperidona

La incidencia de aumento de T3 relacionada con el tratamiento con risperidona fue de 41,3% (26/63 exposiciones). La edad media de aparición de aumento de T3 relacionada con el uso de risperidona fue de 11 años (DE 2,7) con un rango entre 5,2 y 15,6 años. No se encontraron diferencias significativas entre la edad de inicio de aparición de aumento de T3 entre risperidona y aripiprazol (11 vs. 12,3). La Tabla 50 muestra la incidencia de aumento de T3 relacionada con risperidona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos. El 23% (6/26 exposiciones) de

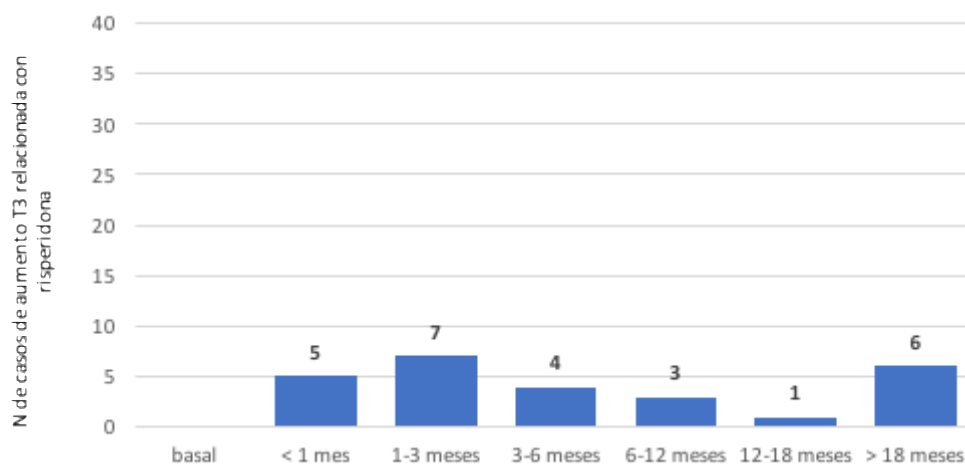
exposiciones con aumento de T3 por risperidona presentaron sintomatología clínica endocrinológica durante el estudio.

Tabla 50 Incidencia de aumento de T3 relacionada con risperidona

Risperidona N= 63 pacientes		N	Aumento de T3	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	46	17 (37,0)	1,919; (0,623-5,911); 0,253
	Femenino	17	9 (52,9)	
Antecedentes personales médicos	Si	22	8 (36,4)	0,730; (0,252-2,119); 0,602
	No	41	18 (43,9)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	8	4 (50,0)	-
	No	55	22 (40,0)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	1	0	-
	No	62	26 (41,9)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. En ningún caso el aumento de T3 motivó la suspensión del tratamiento con risperidona. Un paciente recibía tratamiento concomitante con otro AP (paliperidona). Dos pacientes recibían tratamiento con fármacos hipnóticos, tres pacientes recibían fármacos antidepresivos, seis pacientes recibían fármacos para el tratamiento del TDAH, y cinco pacientes recibían fármacos antiepilépticos. La Figura 13 muestra el número de casos de elevación T3 en relación con el tiempo de tratamiento.

Figura 13 Nº de casos de aumento T3 relacionada con risperidona



5.4.2.4. Descenso de la T3

Durante el seguimiento, no hubo descenso de los niveles de T3 por debajo del límite recomendado ($\leq 2,3$ pg/ml en al menos una determinación). Ese seguimiento ha incluido a 128 pacientes, que corresponden a 165 exposiciones y 569 visitas. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de $16,3 \pm 15,7$ meses, con una mediana de 11,1 meses (rango entre 0,9 y 67,3 meses).

5.4.2.5 Aumento de la T4

Durante el seguimiento, no hubo aumento de los niveles de T4 por encima del límite recomendado ($\geq 1,98$ ng/dl en al menos una determinación). Ese seguimiento ha incluido a 128 pacientes, que corresponden a 165 exposiciones y 569 visitas. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de $16,3 \pm 15,7$ meses, con una mediana de 11,1 meses (rango entre 0,9 y 67,3 meses).

5.4.2.6 Descenso de la T4

Durante el seguimiento, no hubo descenso de los niveles de T4 por debajo del límite recomendado ($\leq 0,7$ ng/dl en al menos una determinación). Ese seguimiento ha incluido a 128 pacientes, que corresponden a 165 exposiciones y 569 visitas. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de $16,3 \pm 15,7$ meses, con una mediana de 11,1 meses (rango entre 0,9 y 67,3 meses).

5.4.3 Alteraciones de las hormonas sexuales

De los 128 pacientes incluidos, 107 pacientes (83,6%) presentaron alteraciones en los niveles de alguna hormona sexual (FSH, LH, 17 beta estradiol, 17 OH progesterona y testosterona) a lo largo del seguimiento. En 98 (76,6%) pacientes estas alteraciones estuvieron relacionadas con el tratamiento AP. Dada la cantidad de combinaciones posibles de alteraciones en las hormonas sexuales, los resultados se presentan se forma independiente para cada una de ellas.

5.4.3.1 Aumento de la FSH

La incidencia de aumento de la FSH en la población total incluida ($\geq 33,4$ mIU/ml en al menos una determinación) en el estudio fue 1,6% (2/128 pacientes). En ninguno de los dos pacientes este incremento se relacionó con el tratamiento AP, ya que en ambos existían antecedentes de Síndrome de Klinefelter, esta entidad patológica está vinculada a alteraciones de las hormonas sexuales motivo por el cual se desestimó la asociación del aumento de la FSH con el tratamiento AP. El seguimiento ha incluido a 128 pacientes, que corresponden a 165 exposiciones y 569 visitas. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de $16,3 \pm 15,7$ meses, con una mediana de 11,1 meses (rango entre 0,9 y 67,3 meses).

5.4.3.2 Descenso de la FSH

La incidencia de descenso de FSH ($\leq 1,4$ mIU/ml en al menos una determinación) en la población total incluida en el estudio fue de 35,9% (46/128 pacientes). En 14 pacientes este descenso se consideró no relacionado con el tratamiento AP. La incidencia de descenso de FSH relacionada con el tratamiento AP fue de 25% (32/128 pacientes). La incidencia de descenso de FSH para cada uno de los AP se muestra en la siguiente Tabla 51 (sobre el total de exposiciones N=165).

Tabla 51 Incidencia de descenso de FSH para cada AP

Antipsicótico	Número de exposiciones N=165	Incidencia de descenso de FSH n (%)
Amisulprida	1	1 (100)
Aripiprazol	60	20 (33,3)
Clozapina	2	0
Levomepromazina	1	0
Olanzapina	9	3 (33)
Paliperidona	16	1 (6,3)
Periciazina	1	0
Pimozida	5	1 (20)
Quetiapina	6	1 (16,7)
Risperidona	63	9 (14,3)
Ziprasidona	1	0

La edad media de descenso de FSH relacionada con el uso de AP fue de 10 años (DE 3,0) con una mediana de 9,4 años y un rango entre 4 y 16,8 años. En relación con la edad, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con descenso vs. los pacientes sin descenso de FSH (10 años vs. 12,6 años; $P < 0,001$). La incidencia de descenso de FSH relacionada con el tratamiento AP en varones fue de 29,2% (28/96) y del 12,5% (4/32) en niñas ($P = 0,064$).

En relación con los antecedentes médicos, el 23,7% (14/59) de pacientes con antecedentes médicos presentaron descenso de FSH vs. 26,1% (18/69) en los pacientes sin antecedentes ($P = 0,839$).

En relación con los antecedentes médicos endocrinológicos, el 33,3% (5/15) de pacientes con antecedentes presentaban descenso de FSH vs. 23,9% (27/113) de los pacientes sin patología endocrina previa ($P = 0,526$). A pesar de la diferente incidencia de disminución de FSH en pacientes con antecedentes familiares endocrinos 60% (3/5) vs. el 23% (29/123) en los pacientes sin antecedentes familiares, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($P = 0,065$). Un 62,5% (20/32) de los pacientes con descenso de FSH, presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica asociada. En ningún caso, el descenso de FSH motivó la suspensión del tratamiento AP.

Durante el seguimiento, se obtuvieron datos de parámetros analíticos de 570 visitas. En un 21,2% (121/570 visitas) se objetivó descenso de FSH. En el 3,7% (21/570 visitas), se objetivó un descenso de FSH y un aumento de los niveles de prolactina de manera simultánea. Esto corresponde al 9,3% de los pacientes (12/128 pacientes). En relación con el tipo de AP que recibían, el 14,3% (9/63 pacientes) de los pacientes que recibían risperidona presentaron la doble alteración en algún momento del seguimiento, el 1,7% (1/60) de los que recibían aripiprazol, el 11,1% (1/9) de los que recibían olanzapina, el 20% (1/5) de los que recibían pimozida y el 100% (1/1) que recibían amisulprida presentaron la doble alteración en algún momento durante el seguimiento. Un paciente presentó esta doble alteración endocrina durante la exposición a dos AP diferentes (con amisulprida y con risperidona). La distribución del descenso de FSH en relación con el tiempo de exposición para la subpoblación *naïve* y *no naïve* se muestra en las Figura 14 y Figura 15.

Figura 14 Descenso de FSH en relación con el tiempo de exposición *no naïve*

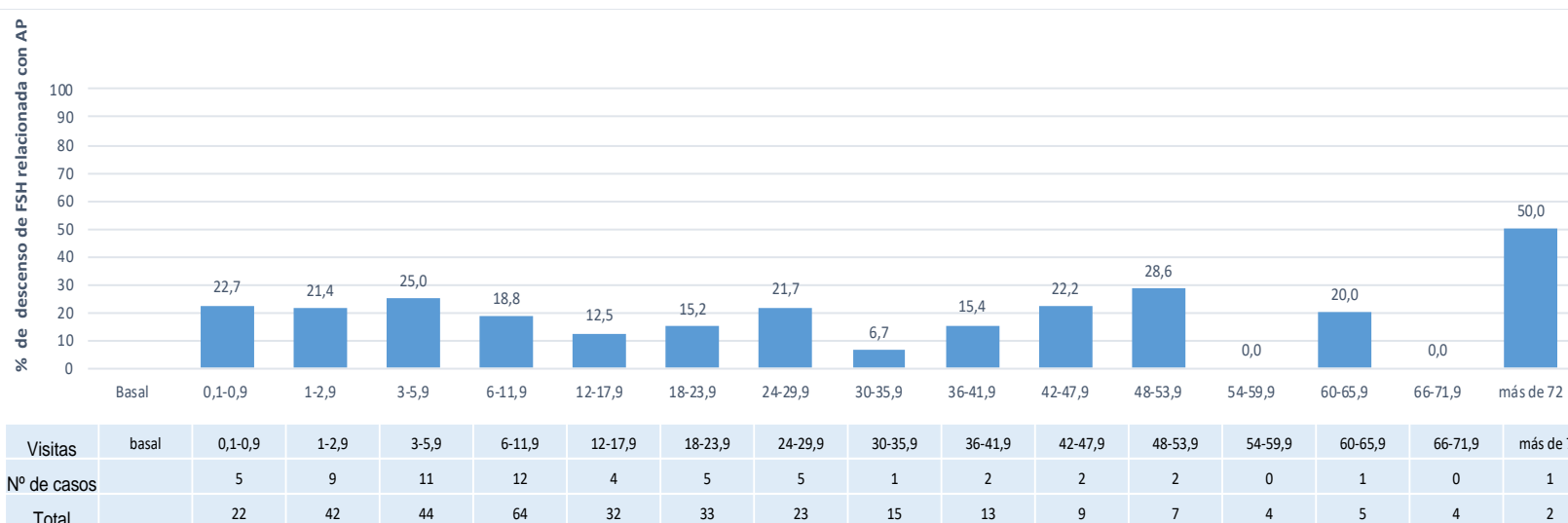
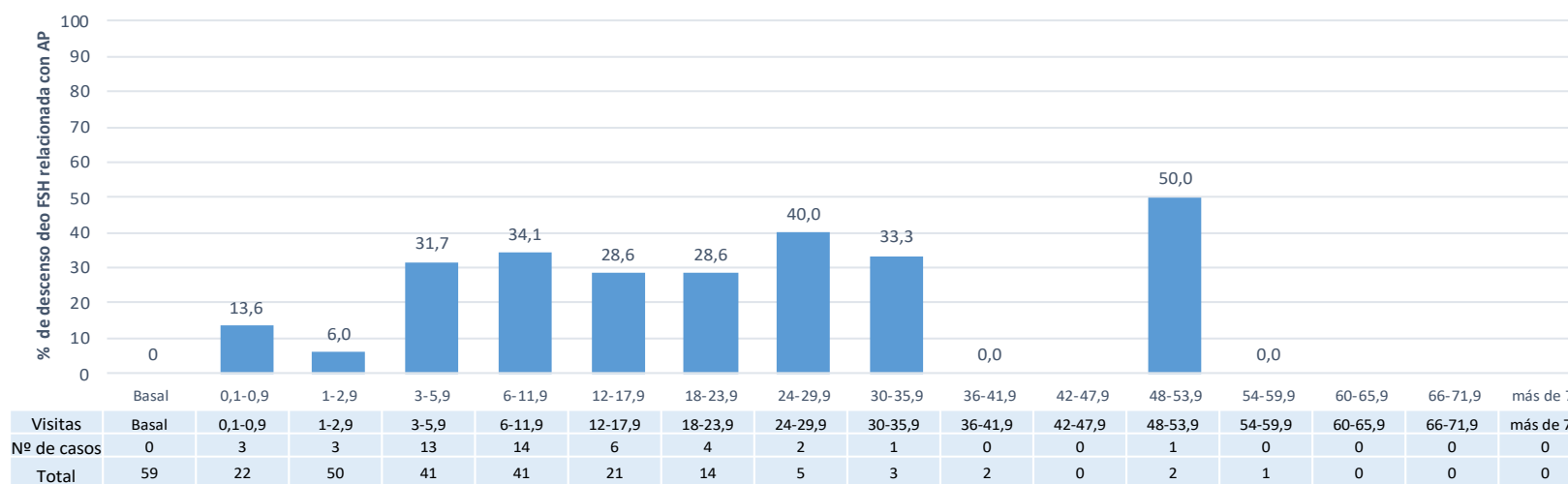


Figura 15 Descenso de FSH en relación con el tiempo de exposición *naïve*



5.4.3.2.1 Niveles de FSH

Los niveles medios de FSH en los pacientes que presentaron descenso de FSH en alguna visita fueron de 0,729 mIU/ml con un nivel mínimo de 0,3 mIU/ml (DE 0,34). Los detalles se observan en la Tabla 52.

Tabla 52 Niveles de descenso de FSH

	N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
No descenso de FSH	381	4,390	4,19	3,40	1,4	36,8
Descenso de FSH	121	0,729	0,34	0,70	0,3	1,3
<i>No naïve</i>	60	0,650	0,32	0,60	0,3	1,3
<i>Naïve</i>	61	0,810	0,35	0,80	0,3	1,3

Durante el seguimiento de la subpoblación de pacientes *naïve*, se generaron 190 visitas. En 61 visitas se objetivó descenso de FSH, lo que correspondió a 13 pacientes. El momento de la aparición (media \pm DE) de descenso de FSH en la población *naïve* fue 264 días \pm 293 con un rango de entre 28 y 1.473 días. En la mayoría (84%) de los pacientes (11/13), los niveles de FSH se mantuvieron disminuidos en al menos dos visitas de forma consecutiva.

5.4.3.2.2 Factores basales asociados a la aparición de descenso de FSH

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con la aparición de descenso de FSH se muestran en la Tabla 53.

En la Tabla 54 se observan los resultados en relación con el estadio puberal y el grado de maduración sexual medido a través de los estadios de Tanner. En el análisis univariante, la edad menor de 12 años se asoció significativamente con el descenso de FSH. Este factor se mantuvo significativo en el análisis multivariante ($P < 0,001$).

Tabla 53 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de descenso de FSH

Variable	n (%)	Descenso de FSH			
		Análisis univariante			Análisis multivariante
		OR	IC 95%	P	P
Edad					
<12 años Nº visitas= 204	100 (49,0)	0,077	(0,046-0,130)	<0,001	<0,001
≥12 años Nº visitas= 305	21 (6,9)				
Obesidad					
IMC (percentil <85) Nº visitas= 344	77 (22,4)	1,520	(0,934-2,473)	0,093	
IMC (percentil ≥85) Nº visitas= 105	32 (30,5)				
Z-Score <1,5 Nº visitas= 346	77 (22,3)	1,575	(0,966-2,565)	0,088	
Z-Score ≥1,5 Nº visitas= 103	32 (31,1)				
Tratamiento previo con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 106	25 (23,6)	0,987	(0,597-1,633)	0,959	
NO Nº visitas= 403	96 (23,8)				
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 40	7 (17,5)	0,661	(0,284-1,534)	0,439	
NO Nº visitas= 469	114 (24,3)				
Tratamiento concomitante con antidepresivos					
SI Nº visitas= 75	12 (16,0)	0,568	(0,295-1,093)	0,106	
NO Nº visitas= 434	109(25,1)				
Tratamiento concomitante con ansiolíticos					
SI Nº visitas= 33	8 (24,2)	1,028	(0,451-2,343)	0,948	
NO Nº visitas= 476	113 (23,7)				
Tratamiento concomitante con hipnóticos					
SI Nº visitas= 47	11 (23,4)	0,978	(0,482-1,986)	0,950	
NO Nº visitas= 462	110 (23,8)				
Tratamiento concomitante con antiepilépticos					
SI Nº visitas= 84	17 (20,2)	0,783	(0,440-1,394)	0,484	
NO Nº visitas= 425	104 (24,5)				
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA					
SI Nº visitas= 155	37 (23,9)	1,008	(0,647-1,570)	0,972	
NO Nº visitas= 354	84 (23,7)				

Tabla 54 Estadios de desarrollo puberal y descenso de FSH

Pacientes con descenso de FSH		Varones (N= 274) n (%)	OR; IC 95%; P		Niñas (N= 76) n (%)	OR; IC 95%; P
Desarrollo puberal	Si (N= 134)	14 (14,2)	0,20; (0,11-0,36), <0,001	Si (N= 56)	1 (1,8)	0,05; (0,006-0,50); 0,004
	No (N= 140)	63 (45,0)		No (N= 20)	5 (25,0)	
		Varones (N= 111) n (%)	P		Niñas (N= 46) n (%)	P
Tanner: Desarrollo del vello púbico	Grado 1 (N= 12)	4 (33,3)	0,026	Grado 1 (N=6)	0	0,575
	Grado 2 (N= 27)	7 (27,9)		Grado 2 (N= 12)	1 (8,3)	
	Grado 3 (N= 29)	5 (17,2)		Grado 3 (N= 12)	0	
	Grado 4 (N= 32)	1 (3,1)		Grado 4 (N= 10)	0	
	Grado 5 (N=11)	0		Grado 5 (N= 6)	0	
		Varones (N= 126) n (%)	P			
Tanner: Desarrollo genital en el varón	Grado 1 (N= 15)	5 (33,3)	0,058			
	Grado 2 (N= 29)	6 (20,7)				
	Grado 3 (N= 35)	6 (17,1)				
	Grado 4 (N= 32)	1 (3,1)				
	Grado 5 (N= 15)	1 (6,7)				
					Niñas (N= 48) n (%)	P
Tanner: Desarrollo mamario en la mujer				Grado 1 (N= 3)	0	0,488
				Grado 2 (N= 11)	1 (9,1)	
				Grado 3 (N= 16)	0	
				Grado 4 (N= 11)	0	
				Grado 5 (N= 7)	0	

En relación con el desarrollo puberal se observó que los pacientes prepuberales presentaban una incidencia de descenso de FSH mayor, siendo estas diferencias significativas tanto para varones (45% vs. 14%; $P < 0,001$) como para niñas (25% vs. 1,8%; $P = 0,004$). En relación con los estadios Tanner, se observa una tendencia a mayor descenso de FSH en pacientes con estadios de menor maduración sexual. Alcanzándose significación estadística en el ítem de desarrollo vello púbico en varones ($P = 0,026$).

5.4.3.2.3 Dosis de AP y descenso de FSH

En la Tabla 55, se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 55 Dosis de AP y descenso de FSH

	Descenso de FSH	No descenso de FSH	P
Edad (años), media (DE)	10,0 (3,0)	12,6 (2,7)	<0,001
Peso (kg), media (DE)	38,5 (15,6)	53,1 (15,5)	<0,001
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Aripiprazol	4,27 (4,93)	5,67 (5,73)	0,080
Olanzapina	5,62 (4,73)	11,27 (6,58)	0,111
Paliperidona	2,00 (0,86)	4,78 (2,95)	0,116
Pimozida	4,00 (-)	2,63 (1,05)	0,217
Quetiapina	100 (50,00)	105 (25,82)	0,794
Risperidona	0,98 (0,61)	1,56 (2,03)	0,121
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Aripiprazol	0,11 (0,11)	0,11 (0,09)	0,804
Olanzapina	0,08 (0,04)	0,20 (0,10)	0,030
Paliperidona	0,04 (-)	0,08 (0,05)	0,444
Pimozida	0,20(-)	0,05 (0,39)	0,002
Quetiapina	2,64 (1,33)	2,01 (0,77)	0,346
Risperidona	0,03 (0,01)	0,03 (0,04)	0,776

En consonancia con los datos del análisis previo, en relación con la edad se objetivó que la edad media en los pacientes con descenso de FSH fue significativamente menor (10,0 vs. 12,6; $P < 0,001$). En relación con el peso se observó que los pacientes con descenso de FSH presentaban pesos significativamente menores (38,5 vs. 53,1; $P < 0,001$), este hecho no se corroboró en el análisis del peso a través de IMC ni del Z-score, por lo que este hallazgo podría estar vinculado al hecho de que los pacientes con descenso de FSH, son pacientes de menor edad.

Sólo para pimozida se objetivó que el descenso de FSH se relacionaba con dosis media kg /día más altas (0,20 vs. 0,05; P=0,002).

5.4.3.2.4 Descenso de FSH relacionado con aripiprazol

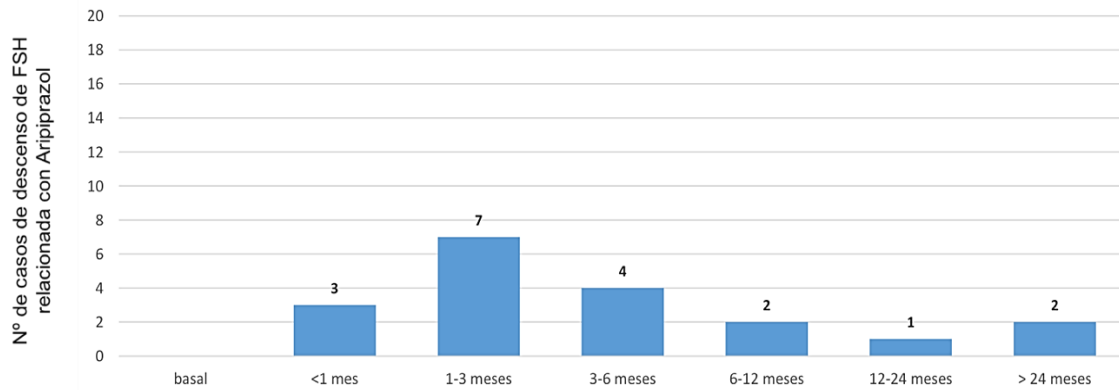
La incidencia de descenso de FSH relacionada con el tratamiento con aripiprazol fue de 33,3% (20/60 exposiciones). 17 pacientes varones y tres niñas. La edad media de aparición de descenso de FSH relacionada con el uso de aripiprazol fue de 10,5 años (DE 2,4) con un rango entre 7 y 15 años. La Tabla 56 muestra la incidencia de descenso de FSH relacionado con aripiprazol en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 56 Descenso de FSH relacionado con aripiprazol

Aripiprazol N=60 pacientes		N	Descenso de FSH	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	45	17 (37,8)	0,412; (0,01-1,672); 0,343
	Femenino	15	3 (20)	
Antecedentes personales médicos	Si	31	9 (29)	0,669; (0,228-1,969); 0,586
	No	29	11 (37,9)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	7	4 (57,1)	3,083; (0,618-15,390); 0,208
	No	53	16 (30,2)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	4	3 (75)	6,882; (0,667-71,003); 0,103
	No	56	17 (30,4)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los 20 pacientes con descenso de FSH por aripiprazol, 14 pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, el descenso de FSH motivó la suspensión del tratamiento con aripiprazol. Dos pacientes recibían tratamiento concomitante con AP (amisulprida y olanzapina). Tres pacientes recibían tratamiento con ansiolíticos, tres pacientes recibían fármacos hipnóticos, seis pacientes recibían tratamiento con fármacos antidepresivos, diez pacientes recibían fármacos para el TDAH y dos pacientes recibían fármacos antiepilépticos. La Figura 16 muestra el número de casos de descenso de FSH en relación con el tiempo de tratamiento. El rango de los niveles de descenso de FSH fue entre 0,3 mIU/ml y 1,3 mIU/ml.

Figura 16 N° de casos de descenso de FSH relacionada con aripiprazol



5.4.3.2.5 Descenso de FSH relacionada con risperidona

La incidencia de descenso de FSH relacionada con el tratamiento con risperidona fue de 14,3% (9/63 exposiciones). La edad media de aparición de descenso de FSH relacionada con el uso de risperidona fue de 8,2 años (DE 3,6) con un rango entre 4 y 17 años.

Cuatro de estos pacientes, presentaron sintomatología clínica endocrinológica durante el estudio. La Tabla 57 muestra la incidencia de descenso de FSH relacionado con risperidona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

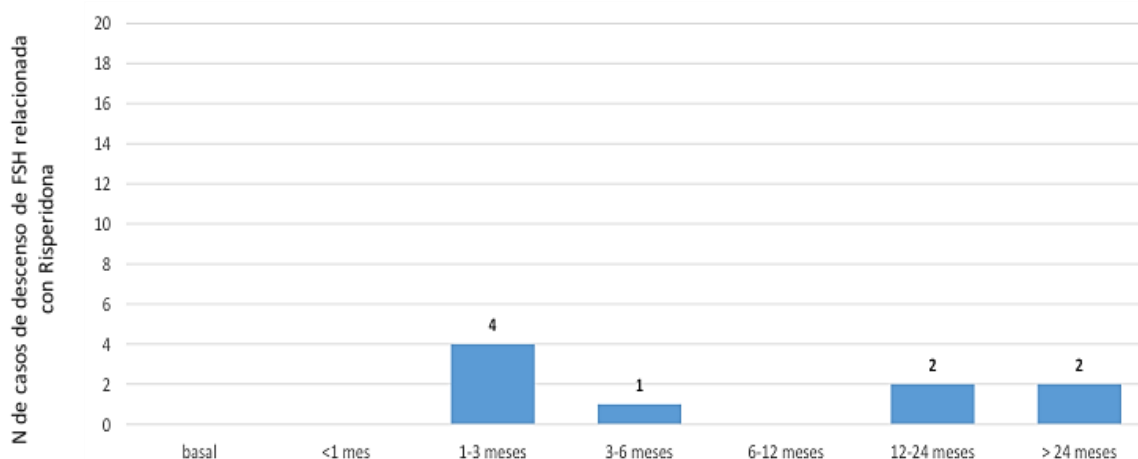
Tabla 57 Descenso de FSH relacionado con risperidona

Risperidona N= 63 pacientes	Género	N	Descenso FSH	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	46	9 (19,6)	0,804;(0,698-0,928); 0,980
	Femenino	17	0	
Antecedentes personales médicos	Si	22	2 (9,1)	0,486; (0,920-2,569); 0,476
	No	41	7 (17,1)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	8	1 (12,5)	0,839; (0,091-7,769);0,877
	No	55	8 (14,5)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	1	0	0,855; (0,772-1,125); 0,681
	No	62	9 (14,5)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. En ningún caso el descenso de FSH motivó la suspensión del tratamiento con risperidona.

Un paciente recibió tratamiento concomitante con AP (paliperidona). Un paciente recibió tratamiento ansiolítico. Tres pacientes recibieron fármacos hipnóticos. Dos pacientes recibieron fármacos antidepresivos. Cinco pacientes recibieron fármacos para el TDAH y tres pacientes recibieron fármacos antiepilépticos. La figura 17 muestra el número de casos de descenso de FSH en relación con el tiempo de tratamiento. El rango de los niveles de descenso de FSH fue entre 0,3 mIU/ml y 1,3 mIU/ml.

Figura 17 N° de casos de descenso de FSH relacionada con risperidona



5.4.3.3 Aumento de la LH

La incidencia de aumento de la LH ($\geq 6,0$ varones, o $\geq 16,9$ mUI/ml en niñas en al menos una determinación) en la población total incluida en el estudio fue 8,6% (11/128 pacientes). En tres pacientes este incremento no se relacionó con el tratamiento AP. La incidencia de aumento de LH relacionada con el tratamiento AP fue de 6,3% (8/128 pacientes). La incidencia de aumento de LH para cada uno de los AP se muestra en la Tabla 58 (sobre el total de exposiciones N=165).

Tabla 58 Incidencia de aumento de LH para cada AP

Antipsicótico	Número de exposiciones N=165	Incidencia de aumento de LH n (%)
Amisulprida	1	0
Aripiprazol	60	2 (3,3)
Clozapina	2	0
Levomepromazina	1	1 (100)
Olanzapina	9	2 (22,2)
Paliperidona	16	0
Periciazina	1	0
Pimozida	5	0
Quetiapina	6	0
Risperidona	63	3 (4,8)
Ziprasidona	1	0

La edad media de los niños con aumento de LH relacionada con el uso de AP fue de 12,4 años (DE 3,2) con una mediana de 12,5 años y un rango entre 6 y 16 años. En relación con la edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con aumento de LH vs. los pacientes sin aumento de LH (12,5 vs. 12,0; $P=0,742$). La incidencia de aumento de LH relacionada con el tratamiento AP en varones fue de 8,9% (8/96), no se objetivó aumento de LH durante el seguimiento en ninguna niña.

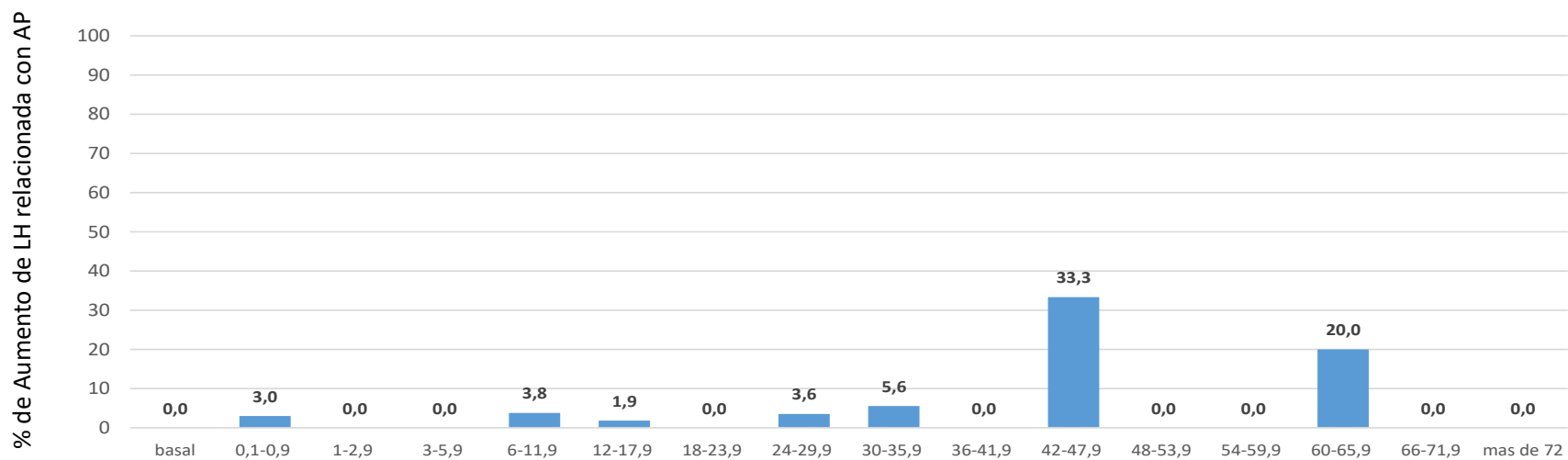
En relación con los antecedentes médicos, el 6,8% (4/59) de pacientes con antecedentes médicos presentaron aumento de LH vs. 5,8% (4/69) en los pacientes sin antecedentes ($P=0,819$).

En relación con los antecedentes médicos endocrinológicos, el 6,7% (1/15) de pacientes con antecedentes presentaban aumento de LH vs. 6,2% (7/113) de los pacientes sin patología endocrina previa ($P=0,642$). En relación con los antecedentes familiares endocrinos, ninguno de los pacientes con antecedentes familiares presentó aumento de LH durante el seguimiento (0/5) vs. el 6,5% (8/123) en los pacientes sin antecedentes familiares ($P=0,556$).

El 50% (4/8) de los pacientes con aumento de LH, refirieron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el seguimiento. En ningún caso, el aumento de LH motivó la suspensión del tratamiento AP.

Durante el seguimiento, se obtuvieron datos de parámetros analíticos de 563 visitas. En un 2,1% (12 visitas) se objetivó aumento de LH. En cinco de las 563 visitas (0,88%), se objetivó un aumento de la LH coincidiendo con un aumento de los niveles de prolactina. Esto corresponde a dos de los 128 pacientes incluidos en el estudio (1,5%). En relación con el tipo de AP que recibían, uno se encontraba en tratamiento con levomepromazina y el otro se encontraba en tratamiento con risperidona. Este último paciente mantuvo esta alteración durante un año. La distribución del aumento en relación con el tiempo de exposición se muestra en la siguiente figura de forma global. Sólo en dos de las 248 visitas de pacientes *naïve* se observó un aumento de LH relacionado con el AP.

Figura 18 Aumento de LH en relación con el tiempo de exposición total



Visitas	basal	0,1-0,9	1-2,9	3-5,9	6-11,9	12-17,9	18-23,9	24-29,9	30-35,9	36-41,9	42-47,9	48-53,9	54-59,9	60-65,9	66-71,9	mas de 72
N de casos	0	1	0	0	4	1	0	1	1	0	3	0	0	1	0	0
N de casos NAIVE	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N de casos NO NAIVE	-	1	0	0	3	0	0	1	1	0	3	0	0	1	0	0
Total	58	33	90	85	104	53	45	28	18	15	9	9	5	5	4	2

5.4.3.3.1 Niveles de LH

El nivel medio de LH en los pacientes que presentaron aumento de LH relacionado con el AP en alguna visita fue de 7,53 mUI/ml con un nivel máximo de 10 mUI/ml (DE 1,41). Los detalles de niveles de aumento de LH se muestran en la Tabla 59.

Tabla 59 Niveles de aumento de LH

	N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
No aumento LH	491	2,58	3,58	1,70	0,10	39,2
Aumento LH	12	7,53	1,41	7,30	6,10	10,0
<i>No naïve</i>	10	7,42	1,24	7,30	6,10	10,0
<i>Naïve</i>	2	8,10	2,68	8,10	6,20	10,0

Durante el seguimiento de la subpoblación de pacientes *naïve*, se generaron 190 visitas. En dos visitas se objetivó aumento de LH, correspondientes a dos pacientes en tratamiento con risperidona. El momento de la aparición de aumento de LH en estos dos pacientes *naïve* fue a los 351 y 381 días de tratamiento. En la mayoría (6/8) de los pacientes (75%), los aumentos de LH fueron ocasionales en una sola visita, solo en dos pacientes se mantuvieron aumentados en al menos dos visitas de forma consecutiva.

5.4.3.3.2 Factores basales asociados a la aparición de aumento de LH

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con el aumento de la LH se muestran en la Tabla 60. En el análisis univariante, el tratamiento concomitante con fármacos para TDHA se asoció significativamente con el aumento de LH. Este factor se mantuvo significativo en el análisis multivariante (P=0,026).

En la Tabla 61 se muestran los resultados en relación con el estadio puberal y el grado de maduración sexual medido a través de los estadios de Tanner. Solo se observó aumento de LH en varones, los cuales no se relacionaron con el grado de desarrollo puberal. Las diferencias en relación con los estadios de maduración sexual resultan de difícil interpretación, dado el escaso número de pacientes registrados.

Tabla 60 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de aumento de LH

Variable	n (%)	Aumento de LH			
		Análisis univariante			Análisis multivariante
		OR	IC 95%	P	P
Edad					
<12 años Nº visitas= 202	3 (1,5)	2,050	(0,547-7,646)	0,377	
≥12 años Nº visitas= 301	9 (3,0)				
Obesidad					
IMC (percentil <85) Nº visitas= 343	10 (2,9)	0,320	(0,041-2,531)	0,471	
IMC (percentil ≥85) Nº visitas= 105	1 (1,0)				
Z-Score <1,5 Nº visitas= 345	10 (2,9)	0,328	(0,042-2,596)	0,469	
Z-Score ≥1,5 Nº visitas= 102	1 (1,0)				
Tratamiento previo con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 104	5 (1,8)	2,828	(0,879-9,100)	0,079	
NO Nº visitas= 399	7 (4,8)				
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico					
SI Nº visitas = 39	2 (5,1)	2,454	(0,518-11,617)	0,237	
NO Nº visitas = 464	10 (2,2)				
Tratamiento concomitante con antidepresivos					
SI Nº visitas= 74	3 (4,1)	1,972	(0,521-7,460)	0,398	
NO Nº visitas= 429	9 (2,1)				
Tratamiento concomitante con ansiolíticos					
SI Nº visitas= 33	0 (0,0)	0,974	(0,960-1,029)	0,353	
NO Nº visitas= 470	12 (2,6)				
Tratamiento concomitante con hipnóticos					
SI Nº visitas= 47	1 (2,1)	0,879	(0,111-6,966)	0,903	
NO Nº visitas= 456	11 (2,4)				
Tratamiento concomitante con antiepilépticos					
SI Nº visitas= 82	3 (3,7)	1,738	(0,460-6,564)	0,409	
NO Nº visitas= 421	9 (2,1)				
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA					
SI Nº visitas= 154	7 (4,5)	3,276	(1,276-10,490)	0,035	0,026
NO Nº visitas= 349	5 (1,4)				

Tabla 61 Estadios de desarrollo puberal y aumento de LH

Pacientes con aumento de LH		Varones (N= 274) n (%)	OR; IC 95%; P		Niñas (N= 76) n (%)	OR; IC 95%; P
Desarrollo puberal	Si (N= 134)	4 (3,0)	1,40; (0,30-6,39); 0,718	Si (N= 56)	0	
	No (N= 140)	3 (2,1)		No (N= 20)	0	
		Varones (N= 111) n (%)	P		Niñas (N= 46) n (%)	P
Tanner: Desarrollo del vello púbico	Grado 1 (N= 12)	0	0,016	Grado 1 (N=6)	0	
	Grado 2 (N= 27)	1 (3,7)		Grado 2 (N= 12)	0	
	Grado 3 (N= 29)	0		Grado 3 (N= 12)	0	
	Grado 4 (N= 32)	0		Grado 4 (N= 10)	0	
	Grado 5 (N=11)	2 (18,2)		Grado 5 (N= 6)	0	
		Varones (N= 126) n (%)	P			
Tanner: Desarrollo genital en el varón:	Grado 1 (N= 15)	0	0,159			
	Grado 2 (N= 29)	1 (3,4)				
	Grado 3 (N= 35)	1 (2,9)				
	Grado 4 (N= 32)	0				
	Grado 5 (N= 15)	2 (13,3)				
					Niñas (N= 48) n (%)	P
Tanner: Desarrollo mamario en la mujer				Grado 1 (N= 3)	0	
				Grado 2 (N= 11)	0	
				Grado 3 (N= 16)	0	
				Grado 4 (N= 11)	0	
				Grado 5 (N= 7)	0	

5.4.3.3.3 Dosis de AP y aumento de LH

En la Tabla 62, se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 62 Dosis de AP y aumento de LH

	Aumento LH	NO aumento LH	P
Edad (años), media (DE)	12,4 (3,2)	12,0 (2,9)	0,742
Peso (kg), media (DE)	61,3 (15,1)	49,3 (65,6)	0,024
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Aripiprazol	4,00 (1,41)	5,22 (5,54)	0,755
Olanzapina	7,50 (3,53)	10,75 (6,74)	0,509
Paliperidona	-	4,61 (2,96)	-
Pimozida	-	2,69 (1,06)	-
Quetiapina	-	103,12 (35,20)	-
Risperidona	1,08 (0,22)	1,47 (1,91)	0,615
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Aripiprazol	0,07 (0,07)	0,10 (0,10)	0,718
Olanzapina	0,14 (0,37)	0,19 (0,10)	0,576
Paliperidona	-	0,79 (0,51)	-
Pimozida	-	0,06 (0,05)	-
Quetiapina	-	2,32 (1,08)	-
Risperidona	0,01 (0,006)	0,03 (0,04)	0,477

No se observó ninguna relación entre la edad, ni la dosis de cada uno de los AP. En relación con el peso se observó que los pacientes con aumento de LH presentaban pesos significativamente mayores (61,3 vs. 49,3; P=0,024), este hecho no se corroboró en el análisis del peso a través de IMC ni del Z-score.

5.4.3.4 Descenso de la LH

Durante el seguimiento, no hubo descenso de los niveles de LH por debajo del límite recomendado ($\leq 0,1$ mUI/ml en al menos una determinación). Ese seguimiento ha incluido a 128 pacientes, que corresponden a 165 exposiciones y 563 visitas. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de $16,3 \pm 15,7$ meses, con una mediana de 11,1 meses (rango entre 0,9 y 67,3 meses).

5.4.3.5 Aumento de 17-Beta Estradiol

La incidencia de aumento de la 17-Beta Estradiol ($\geq 39,8$ pg/ml en varones y niñas en al menos una determinación), en la población total incluida en el estudio fue 16,4% (21/128 pacientes). En cuatro pacientes este incremento no se relacionó con el tratamiento AP. La incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol relacionada con el tratamiento AP fue de 13,3% (17/128 pacientes). La incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol para cada AP se muestra en la Tabla 63 (sobre el total de exposiciones N=165).

Tabla 63 Incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol para cada AP

Antipsicótico	Número de exposiciones N=165	Incidencia de Aumento de 17-Beta estradiol n (%)
Amisulprida	1	0
Aripiprazol	60	5 (8,3)
Clozapina	2	0
Levomepromazina	1	0
Olanzapina	9	4 (44,4)
Paliperidona	16	4 (25,0)
Periciazina	1	0
Pimozida	5	0
Quetiapina	6	1 (16,7)
Risperidona	63	5 (7,9)
Ziprasidona	1	1 (100)

La edad media de los niños con aumento de 17-Beta Estradiol relacionada con el uso de AP fue de 13,6 años (DE 2,7) con una mediana de 14,0 años y un rango entre 6 y 17 años. En relación con la edad, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con aumento de 17-Beta Estradiol vs. los pacientes sin aumento, siendo significativamente mayor en los pacientes que presentaban aumento de esta hormona (13,6 vs. 11,6; P=0,011). La incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol relacionada con el tratamiento AP en varones fue de 16,7% (16/96 pacientes) y en niñas 3,1% (1/32 pacientes), a pesar de estas diferencias en la incidencia no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo (P=0,069).

En relación con los antecedentes médicos, el 16,9% (10/59) de pacientes con antecedentes médicos presentaron aumento de 17-Beta Estradiol vs. 10,1% (7/69) en los pacientes sin antecedentes (P=0,303).

En relación con los antecedentes médicos endocrinológicos, el 13,3% (2/15) de pacientes con antecedentes presentaban aumento de 17-Beta Estradiol vs. 13,3% (15/113) de los pacientes sin patología endocrina previa (P=0,995). En relación con los antecedentes familiares endocrinos, ninguno de los pacientes con antecedentes familiares presentó aumento de 17-Beta Estradiol durante el seguimiento (0/5) vs. el 13,8% (17/123) en los pacientes sin antecedentes familiares (P=0,372). El 64,7% (11/17) de los pacientes con aumento de 17-Beta Estradiol, refirieron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el seguimiento. En ningún caso, el aumento de 17-Beta Estradiol motivó la suspensión del tratamiento AP.

Durante el seguimiento, se obtuvieron datos de parámetros analíticos de 563 visitas. En un 6,2% (35/563 visitas) se objetivó aumento de 17-Beta Estradiol. En el 2,1% (12/563 visitas), se objetivó un aumento de 17-Beta Estradiol y un aumento de los niveles de prolactina de manera simultánea. Esto corresponde al 4,7% de los pacientes (6/128 pacientes). En relación con el tipo de AP que recibían, el 4,8% (3/63) de los pacientes que recibían risperidona presentaron la doble alteración en algún momento del seguimiento y el 18,75% (3/16) de los que recibía paliperidona, el 16,7% (1/6) de los que recibían quetiapina. Un paciente presentó esta doble alteración endocrina durante la exposición a dos AP diferentes (con paliperidona y con quetiapina). La distribución del aumento de 17-Beta Estradiol en relación con el tiempo de exposición en la subpoblación *naïve* y no *naïve* se muestra en las Figura 19 y Figura 20 respectivamente.

Figura 19 Aumento de 17-Beta Estradiol en relación con el tiempo de exposición *naïve*

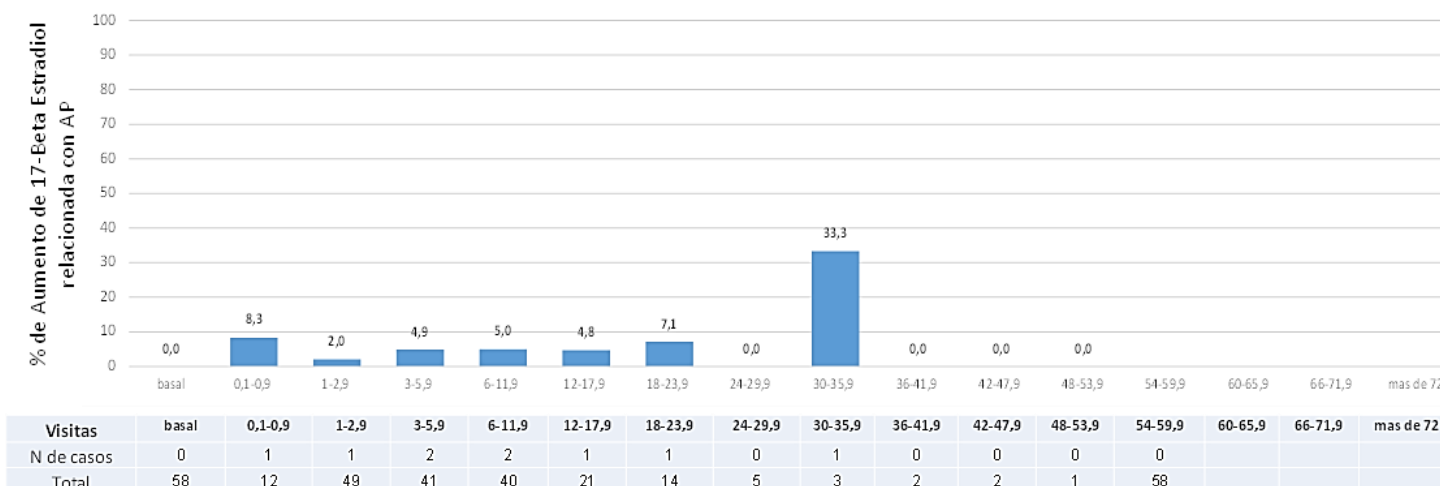
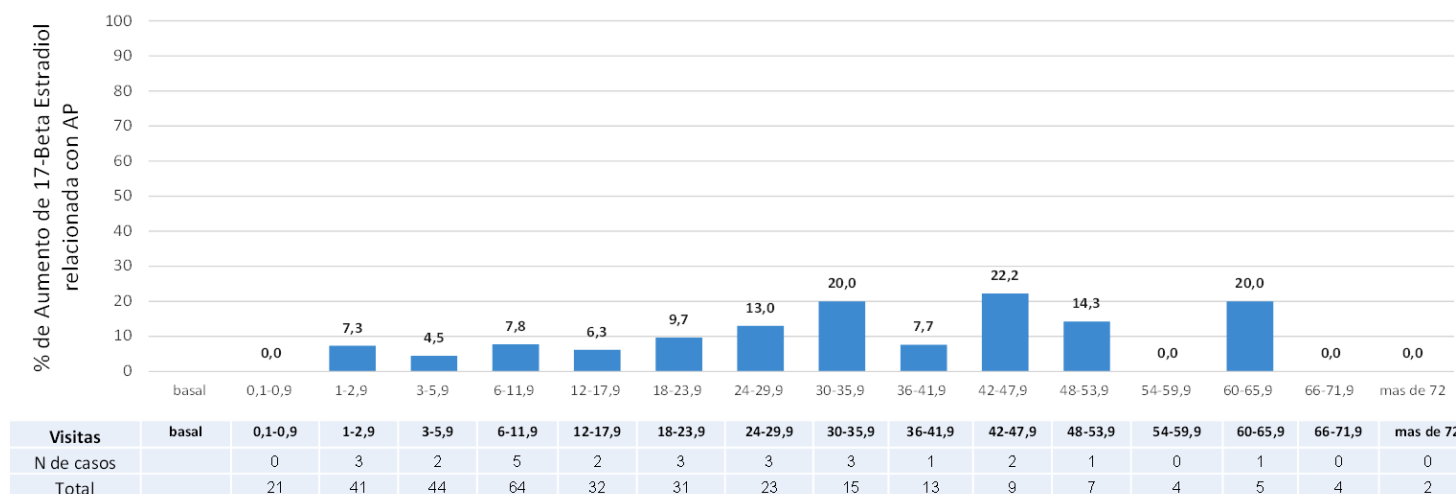


Figura 20 Aumento de 17-Beta Estradiol en relación con el tiempo de exposición *no naïve*



5.4.3.5.1 Niveles de 17-Beta Estradiol

El nivel medio de 17-Beta Estradiol en los pacientes que presentaron aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con el AP en alguna visita fue de 52,29 pg/ml, con un nivel máximo de 79 pg/ml (DE 11,34 pg/ml). Los detalles se pueden ver en la Tabla 64.

Tabla 64 Niveles de aumento de 17-Beta Estradiol

	N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
No aumento 17-Beta Estradiol	468	28,73	32,83	18,00	0	290,00
Aumento 17-Beta Estradiol	35	53,29	11,34	48,00	40,00	79,00
No <i>naïve</i>	26	54,58	12,27	51,50	40,00	79,00
<i>Naïve</i>	9	45,67	3,12	45,00	42,00	50,00

Durante el seguimiento de la subpoblación de pacientes *naïve*, se generaron 190 visitas. En nueve visitas se objetivó aumento de 17-Beta Estradiol, correspondientes a cinco pacientes, tres en tratamiento con aripiprazol, uno con risperidona y otro con paliperidona. El momento de la aparición (media \pm DE) del aumento de 17-Beta Estradiol en la población *naïve* fue 3,7 meses \pm 2,5 con un rango de entre 27 y 217 días. En dos pacientes, los niveles de 17-Beta Estradiol, se mantuvieron elevados en al menos dos visitas de forma consecutiva, ambos recibían tratamiento con aripiprazol. En el resto, el aumento de 17-Beta Estradiol se objetivó de forma aislada en una única visita.

5.4.3.5.2 Factores basales asociados a la aparición de aumento de 17-Beta Estradiol

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con el aumento de la 17-Beta Estradiol se muestran en la Tabla 65. En el análisis univariante, la edad ≥ 12 años y el tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos se asociaron significativamente con el aumento de 17-Beta Estradiol. Ambos factores se mantuvieron significativos en el análisis multivariante.

En la Tabla 66 se muestran los resultados en relación con el estadio puberal y el grado de maduración sexual medido a través de los estadios de Tanner.

Tabla 65 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de aumento de 17-Beta Estradiol

Variable	n (%)	Aumento de 17-Beta Estradiol			
		Análisis univariante			Análisis multivariante
		OR	IC 95%	P	P
Edad					
<12 años N° visitas= 202	3 (1,5)	7,891	(2,383-26,135)	<0,001	<0,001
≥12 años N° visitas= 301	32 (10,6)				
Obesidad					
IMC (percentil <85) N° visitas= 343	25 (7,3)	0,771	(0,307-1,933)	0,666	
IMC (percentil ≥85) N° visitas= 105	6 (5,7)				
Z Score <1,5 N° visitas= 345	25 (7,2)	0,792	(0,316-1,986)	0,825	
Z Score ≥1,5 N° visitas= 103	6 (7,2)				
Tratamiento previo con otro antipsicótico					
SI N° visitas= 104	11 (10,6)	1,848	(0,874-3,908)	0,128	
NO N° visitas= 399	24 (6,0)				
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico					
SI N° visitas= 39	3 (7,7)	1,125	(0,328-3,854)	0,746	
NO N° visitas= 464	32 (6,9)				
Tratamiento concomitante con antidepresivos					
SI N° visitas= 74	4 (5,4)	0,734	(0,251-2,143)	0,804	
NO N° visitas= 429	31 (7,2)				
Tratamiento concomitante con ansiolíticos					
SI N° visitas= 33	3 (9,1)	1,369	(0,396-4,729)	0,493	
NO N° visitas= 470	32 (6,8)				
Tratamiento concomitante con hipnóticos					
SI N° visitas= 47	3 (6,4)	0,903	(0,266-3,071)	0,871	
NO N° visitas= 456	32 (7,0)				
Tratamiento concomitante con antiépilépticos					
SI N° visitas= 82	11 (13,4)	2,563	(1,202-5,464)	0,016	0,008
NO N° visitas= 421	24 (5,7)				
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA					
SI N° visitas= 154	14 (9,1)	1,562	(0,772-3,160)	0,253	
NO N° visitas= 349	21 (6,0)				

Tabla 66 Estadios de desarrollo puberal y aumento de 17 Beta Estradiol

Pacientes con aumento de 17 Beta Estradiol		Varones (N= 274) n (%)	OR; IC 95%; P		Niñas (N= 76) n (%)	OR; IC 95%; P
Desarrollo puberal	Si (N= 134)	22 (16,4)	13,55; (3,12-51,8); P <0,001	Si (N= 56)	0	0.85;(0,70-0.92); 0,016
	No (N= 140)	2 (1,4)		No (N= 20)	3 (15,0)	
		Varones (N= 111) n (%)	P		Niñas (N= 46) n (%)	P
Tanner: Desarrollo del vello púbico	Grado 1 (N= 12)	1 (8,3)	0,663	Grado 1 (N= 6)	0	
	Grado 2 (N= 27)	4 (14,8)		Grado 2 (N= 12)	0	
	Grado 3 (N= 29)	2 (6,9)		Grado 3 (N= 12)	0	
	Grado 4 (N= 32)	6 (18,8)		Grado 4 (N= 10)	0	
	Grado 5 (N=11)	1 (9,1)		Grado 5 (N= 6)	0	
		Varones (N= 126) n (%)	P			
Tanner: Desarrollo genital en el varón	Grado 1 (N= 15)	3 (20,0)	0,715			
	Grado 2 (N= 29)	4 (13,8)				
	Grado 3 (N= 35)	4 (11,4)				
	Grado 4 (N= 32)	5 (15,6)				
	Grado 5 (N= 15)	4 (26,7)				
					Niñas (N= 48) n (%)	P
Tanner: Desarrollo mamario en la mujer				Grado 1 (N= 3)	0	
				Grado 2 (N= 11)	0	
				Grado 3 (N= 16)	0	
				Grado 4 (N= 11)	0	
				Grado 5 (N= 7)	0	

En relación con el desarrollo puberal, se observó que los varones puberales presentaban una incidencia de aumento de estradiol significativamente mayor que el grupo de varones prepuberales (16,4% vs. 1,4%; $P < 0,001$). Sin embargo, en el grupo de niñas se observó una incidencia mayor de aumento de estradiol en las pacientes prepuberales (15% vs. 0%; $P = 0,016$). En relación con los estadios Tanner, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

5.4.3.5.3 Dosis de AP y aumento de 17-Beta Estradiol

En la Tabla 67, se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 67 Dosis de AP y aumento de 17-Beta Estradiol

	Aumento 17-Beta Estradiol	NO aumento 17-Beta Estradiol	P
Edad (años), media (DE)	13,6 (2,7)	11,6 (3,0)	0,011
Peso (kg), media (DE)	62,2 (12,6)	45,7 (16,6)	<0,001
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Aripiprazol	4,72 (3,81)	5,24 (5,6)	0,763
Olanzapina	10,83 (4,65)	10,48 (7,06)	0,909
Paliperidona	4,12 (2,25)	4,67 (3,06)	0,732
Pimozida	-	2,69 (1,06)	-
Quetiapina	-	100,00 (34,10)	-
Risperidona	1,59 (0,82)	1,45 (1,93)	0,820
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Aripiprazol	0,07 (0,07)	0,10 (0,10)	0,303
Olanzapina	0,21 (0,06)	0,18 (0,11)	0,449
Paliperidona	0,03 (0,001)	0,08 (0,05)	0,435
Pimozida	-	0,06 (0,05)	-
Quetiapina	-	2,32 (1,08)	-
Risperidona	0,02 (0,008)	0,03 (0,04)	0,482

En consonancia con los datos del análisis previo, en relación con la edad se objetivó que la edad media en los pacientes con aumento de 17-Beta Estradiol fue significativamente mayor (13,6 vs. 11,6; $P = 0,011$). En relación con el peso se observó que los pacientes con aumento de 17-Beta Estradiol presentaban pesos significativamente mayores (62,2 vs. 45,7; $P < 0,001$), este hecho no se corroboró en el análisis del peso a través de IMC ni del Z-score, por lo que podría estar relacionado con la mayor edad de los niños que

presentaban aumento de 17-Beta Estradiol. En relación con la dosis, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con aumento de 17-Beta Estradiol frente a los que no presentaron dicho aumento, para ninguno de los AP evaluados.

5.4.4.5.4 Aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con aripiprazol

La incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol relacionada con el tratamiento con aripiprazol fue de 8,3% (5/60 exposiciones). Todos fueron varones. La edad media de aparición de aumento de 17-Beta Estradiol relacionada con el uso de aripiprazol fue de 13,3 años (DE 1,2) con un rango entre 12 y 15 años. La Tabla 68 muestra la incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con aripiprazol en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 68 Aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con aripiprazol

Aripiprazol N=60 pacientes		N	Descenso FSH	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	45	5 (11,1)	0,889; (0,802-1,023); 0,318
	Femenino	15	0	
Antecedentes personales médicos	Si	31	4 (12,9)	4,148; (0,435-39,521); 0,355
	No	29	1 (3,4)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	7	0	0,906; (0,830-1,053); 0,396
	No	53	5 (9,4)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	4	0	0,911; (0,839-1,337); 0,533
	No	56	5 (8,9)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cinco pacientes con aumento de 17-Beta Estradiol por aripiprazol, tres pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, este aumento motivó la suspensión del tratamiento con aripiprazol. De los cinco casos en que se detectó aumento de 17-Beta Estradiol, en un paciente se detectó a los 27 días de haber iniciado el tratamiento con aripiprazol, dos entre los 30 días y los 3 meses, y los otros dos cuando llevaban más de 72 meses de tratamiento. Dos pacientes se encontraban en tratamiento con fármacos para TDAH (metilfenidato). El rango de 17-Beta Estradiol fue entre 41 y 62 pg/ml.

5.4.3.5.5 Aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con olanzapina

La incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol relacionada con el tratamiento con olanzapina fue de 44,4% (4/9 exposiciones), tres varones y una niña. La edad media de aparición de aumento de 17-Beta Estradiol relacionada con el uso de olanzapina fue de 11,3 años (DE 4,2) con un rango entre 9 y 16 años. La Tabla 69 muestra la incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 69 Aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con olanzapina

Olanzapina N=9 pacientes		N	Descenso FSH	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	45	3 (42,9)	1,333; (0,057-31,12); 0,722
	Femenino	15	1 (50,0)	
Antecedentes personales médicos	Si	31	2 (50,0)	1,500; (0,106-21,31); 0,764
	No	29	2 (40,0)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	7	1 (100,0)	0,375; (0,153-1073); 0,236
	No	53	3 (37,5)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	4	0	-
	No	56	4 (44,4)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cuatro pacientes con aumento de 17-Beta Estradiol por olanzapina, tres pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, este aumento motivó la suspensión del tratamiento con olanzapina. De los cuatro casos en que se detectó aumento de 17-Beta Estradiol, en un paciente se detectó a los cinco meses de haber iniciado el tratamiento con olanzapina, en dos entre los 18 y los 24 meses del inicio de tratamiento, y en otro a los 65 meses de tratamiento con olanzapina. Un paciente recibía de forma concomitante otro AP y tratamiento ansiolítico, dos pacientes recibían antiepilépticos, y otro paciente recibía tratamiento concomitante con hipnóticos, antidepresivos y antiepilépticos. El rango de 17-Beta Estradiol fue entre 40 y 75 pg/ml.

5.4.3.5.6 Aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con paliperidona

La incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol relacionada con el tratamiento con paliperidona fue de 25% (4/16 exposiciones), tres varones y una niña. La edad media de aparición de aumento de 17-Beta Estradiol relacionada con el uso de paliperidona fue de 14,6 años (DE 5,0) con un rango entre 7 y 17 años. La Tabla 70 muestra la incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con paliperidona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 70 Aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con paliperidona

Paliperidona N=16 pacientes		N	Aumento de 17- Beta Estradiol	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	11	3 (27,3)	0,667; (0,510-8,639); 0,755
	Femenino	5	1 (20,0)	
Antecedentes personales médicos	Si	8	3 (37,5)	4,200; (0,322-53,123); 0,569
	No	8	1 (12,5)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	1	1 (100,0)	0,200; (0,073-1,547); 0,074
	No	15	3 (20,0)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	-	
	No	16	4 (25,0)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cuatro pacientes con aumento de 17-Beta Estradiol por paliperidona, tres pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, este aumento motivó la suspensión del tratamiento con este AP. De los cuatro casos en que se detectó aumento de 17-Beta Estradiol, en un paciente se detectó al mes de haber iniciado el tratamiento con paliperidona, en dos entre los seis y los 12 meses del inicio de tratamiento, y en otro a los 30 meses de tratamiento con paliperidona.

Dos pacientes habían recibido tratamientos previos con otros AP (quetiapina y olanzapina). Tres pacientes recibían tratamiento con fármacos para TDAH y otro paciente recibía tratamiento con fármacos antiepilépticos. El rango de 17-Beta Estradiol fue entre 40 y 79 pg/ml.

5.4.3.5.7 Aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con risperidona

La incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con el tratamiento con risperidona fue de 7,9% (5/63 exposiciones). Todos fueron varones. La edad media de aparición de aumento de 17-Beta Estradiol relacionada con el uso de risperidona fue de 15,6 años (DE 1,3) con un rango entre 14 y 16,5 años. Dos pacientes presentaron sintomatología clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, el aumento de 17-Beta Estradiol motivó la suspensión del tratamiento con risperidona. La Tabla 71 muestra la incidencia de aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con risperidona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 71 Aumento de 17-Beta Estradiol relacionado con risperidona

Risperidona N= 63 pacientes		N	Aumento de 17- Beta Estradiol	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	46	5 (10,9)	0,891;(0,896-1,034); 0,321
	Femenino	17	0	
Antecedentes personales médicos	Si	22	2 (9,1)	0,804; (0,195-8,213); 0,804
	No	41	3 (7,3)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	8	0	0,909;(0,836-1,039); 0,374
	No	55	5 (9,1)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	1	0	0,919;(0,854-1,038); 0,767
	No	62	5 (8,1)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cinco casos en que se detectó aumento de 17-Beta Estradiol, en dos pacientes se detectó entre los tres y seis meses de haber iniciado el tratamiento con risperidona, en otro a los nueve meses, y en dos pacientes a los 20 meses de tratamiento con risperidona. Un paciente había recibido previamente tratamiento con aripiprazol.

Dos pacientes recibían tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos, un paciente recibía tratamiento concomitante con fármacos antidepresivos, y un paciente se encontraba en tratamiento con fármacos para TDAH. Los niveles de 17-Beta Estradiol elevados se situaron entre 40 pg/ml y 79 pg/ml.

5.4.3.6 Descenso de 17-Beta Estradiol

La incidencia de descenso de 17-Beta Estradiol ($\leq 0,1$ pg/ml en al menos una determinación) en la población total incluida en el estudio fue de 1,6% (2/128 pacientes). En ambos casos este descenso se relacionó con el tratamiento AP. Un paciente recibía risperidona (1/63: 1,6%) y el otro paciente recibía olanzapina (1/9: 11,1%). El paciente que recibió risperidona y presentó descenso de 17-Beta Estradiol era una niña de 12 años, en estadio de Tanner 2 y con antecedentes de útero bicorne. En el momento de la alteración analítica, la paciente llevaba tres meses de tratamiento, con dosis de 3 mg/día y sin ningún tratamiento concomitante adicional. La paciente refirió sintomatología clínica asociada durante el descenso de 17-Beta Estradiol, pero no se retiró el tratamiento AP. El nivel mínimo de 17-Beta Estradiol alcanzado fue de 15 pg/ml. De forma asociada, se observó niveles elevados de prolactina coincidiendo con el descenso de 17 Beta estradiol.

El paciente que recibió olanzapina y presentó descenso de 17-Beta Estradiol era una niña de 13,5 años, prepuberal con estadio de Tanner 2, sin antecedentes de interés. En el momento de la alteración analítica, la paciente llevaba un mes de tratamiento, con dosis de 2,5 mg/día, sin ningún tratamiento concomitante adicional. La paciente no refirió sintomatología clínica asociada durante el descenso de 17-Beta Estradiol. El nivel mínimo de 17-Beta Estradiol alcanzado fue de 19 pg/ml.

5.4.3.7 Aumento de 17 OH Progesterona

La incidencia de aumento de la 17 OH Progesterona ($\geq 1,4$ ng/ml en al menos una determinación) en la población total incluida en el estudio fue de 31,3% (40/128 pacientes). En ocho pacientes este incremento no se relacionó con el tratamiento AP. La incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el tratamiento AP fue de 25% (32/128 pacientes).

La incidencia de aumento de 17 OH Progesterona para cada uno de los AP se muestra en la Tabla 72 (sobre el total de exposiciones N=165).

Tabla 72 Incidencia de aumento de 17 OH Progesterona para cada AP

Antipsicótico	Número de exposiciones N=165	Incidencia de Aumento de 17 OH Progesterona n (%)
Amisulprida	1	0
Aripiprazol	60	13 (21,7)
Clozapina	2	0
Levomepromazina	1	1 (100,0)
Olanzapina	9	4 (44,4)
Paliperidona	16	5 (31,3)
Periciazina	1	0
Pimozida	5	2 (40,0)
Quetiapina	6	1 (16,7)
Risperidona	63	8 (16,7)
Ziprasidona	1	0

La edad media de los niños con aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el uso de AP fue de 14 años (DE 3,1) con una mediana de 14,9 años y un rango entre seis y 18 años. En relación con la edad, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con aumento vs. los pacientes sin aumento, siendo significativamente mayor en los niños con aumento de 17 OH Progesterona (14 vs. 12,4; $P < 0,001$). La incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el tratamiento AP en varones fue de 28,1% (27/96 pacientes) y en niñas 15,6% (5/32 pacientes), no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo ($P = 0,238$).

En relación con los antecedentes médicos, el 18,6% (11/59) de pacientes con antecedentes médicos presentaron aumento de 17 OH Progesterona vs. 30,4% (21/69) en los pacientes sin antecedentes ($P = 0,153$). En relación con los antecedentes médicos endocrinológicos, el 6,7% (1/15) de pacientes con antecedentes presentaban aumento de 17 OH Progesterona vs. 27,4% (31/113) de los pacientes sin patología endocrina previa ($P = 0,113$). En relación con los antecedentes familiares endocrinos, un paciente con antecedentes familiares presentó aumento de 17 OH Progesterona durante el seguimiento (1/5) 20% vs. el 25,2% (31/123) en los pacientes sin antecedentes familiares ($P = 0,792$).

El 59,4% (19/32) de los pacientes con aumento de 17 OH Progesterona, refirieron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el seguimiento. En ningún caso, el aumento motivó la suspensión del tratamiento AP.

Durante el seguimiento, se obtuvieron datos de parámetros analíticos de 556 visitas. En un 10,6% (59 visitas) se objetivó aumento de 17 OH Progesterona. En el 3,2% (18/556 visitas), se objetivó aumento de 17 OH Progesterona y un aumento de los niveles de prolactina de manera simultánea. Esto corresponde al 7,0% de los pacientes (9/128 pacientes). En relación con el tipo de AP que recibían, el 6,3% (4/63) de los pacientes que recibían risperidona presentaron la doble alteración en algún momento del seguimiento, el 25% (4/16) de los que recibían paliperidona, el 100% (1/1) de los que recibían levomepromazina presentaron la doble alteración en algún momento durante el seguimiento. La distribución del aumento de 17 OH Progesterona en relación con el tiempo de exposición para la subpoblación *naïve* y *no naïve* se muestra en las Figura 21 y Figura 22.

Figura 21 Aumento de 17 OH Progesterona en relación con el tiempo de exposición *naïve*

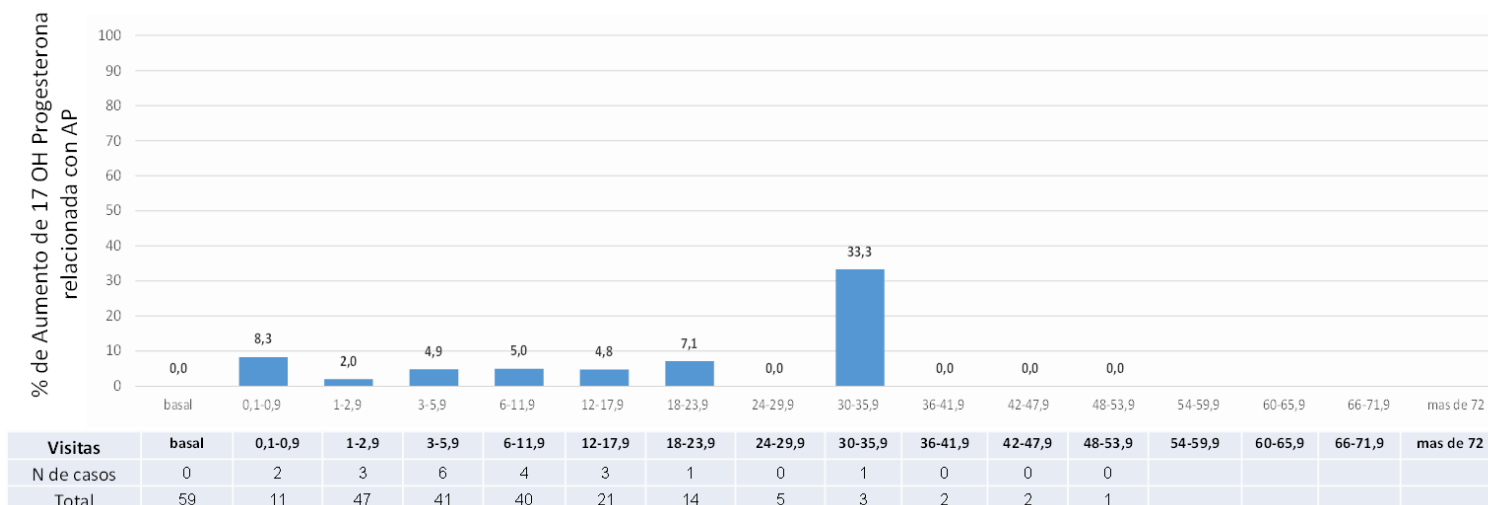
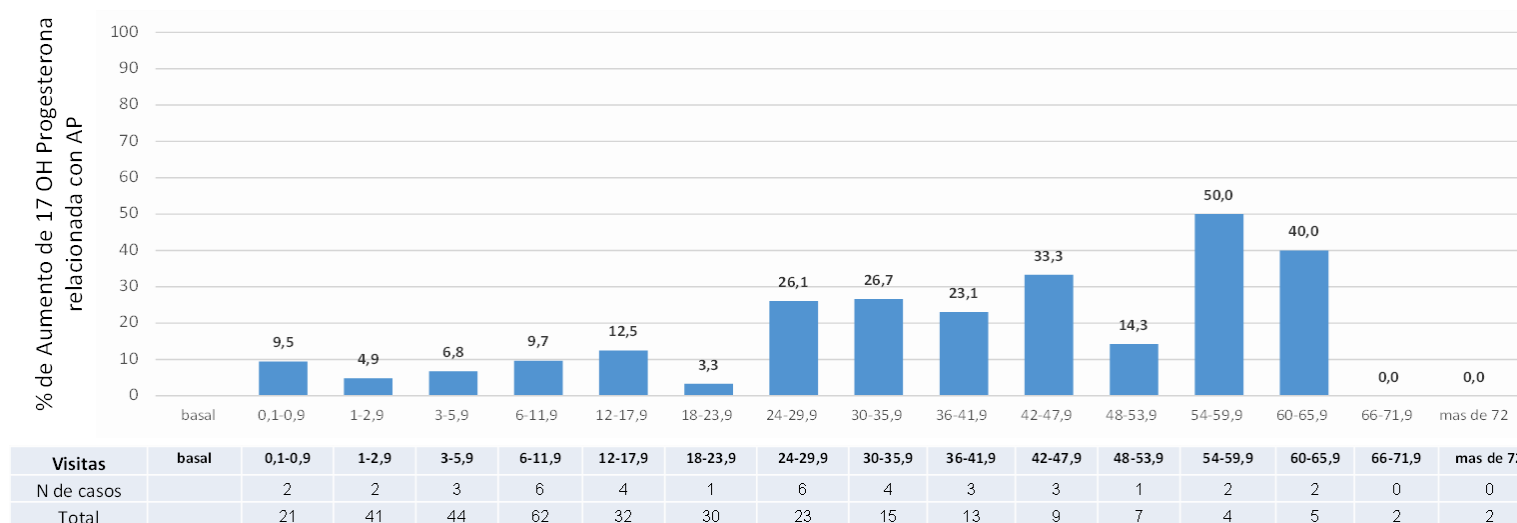


Figura 22 Aumento de 17 OH Progesterona en relación con el tiempo de exposición *no naïve*



5.4.3.7.1 Niveles de 17 OH Progesterona

El nivel medio de 17 OH Progesterona en los pacientes que presentaron aumento de 17 OH Progesterona relacionado con el AP en alguna visita fue de 3,40 ng/ml, con un nivel máximo de 3,68 ng/ml (DE 4,18 ng/ml). Los detalles se pueden observar en la Tabla 73.

Tabla 73 Niveles de aumento de 17-OH Progesterona

	N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
No aumento 17 OH Progesterona	497	0,89	0,60	0,1	3,68	0,78
Aumento 17 OH Progesterona	59	3,40	4,18	2,39	0,95	21,8
No <i>naïve</i>	39	3,99	5,04	2,50	0,95	21,8
<i>Naïve</i>	20	2.25	0,65	2,20	1,19	3,60

Durante el seguimiento de los pacientes *naïve*, se generaron 246 visitas. En 20 visitas se objetivó aumento de 17 OH Progesterona, correspondientes a 12 pacientes (12/59). El momento desde el inicio de AP a la aparición (media \pm DE) del aumento fue de 4,3 meses \pm 4,0 meses con un rango de entre 27 y 2.151 días. En tres pacientes, los niveles de 17 OH Progesterona se mantuvieron elevados en al menos dos visitas de forma consecutiva, estos pacientes recibían aripiprazol, olanzapina y paliperidona respectivamente. En el resto, el aumento de 17 OH Progesterona se objetivó de forma aislada en una única visita.

5.4.3.7.2 Factores basales asociados a la aparición de aumento de 17 OH Progesterona

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con el aumento de la 17 OH Progesterona se muestran en la Tabla 74. En el análisis univariante, la edad ≥ 12 años, la no obesidad y el tratamiento previo con AP se asociaron significativamente con el aumento de 17 OH Progesterona. En el análisis multivariante, sólo la edad ≥ 12 años y el tratamiento previo con AP se mantuvieron significativos.

En la Tabla 75 se muestran los resultados en relación con el estadio puberal y el grado de maduración sexual medido a través de los estadios de Tanner.

Tabla 74 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de aumento de 17 OH Progesterona

Variable	n (%)	Aumento de 17 OH Progesterona			Análisis multivariante P
		Análisis univariante			
		OR	IC 95%	P	
Edad					
<12 años N° visitas= 200	13 (6,5)				
≥12 años N° visitas= 395	46 (15,8)	2,657	(1,395-5,061)	0,002	0,003
Obesidad					
IMC (percentil <85) N° visitas=331	54 (16,0)				
IMC (percentil ≥ 85) N° visitas=103	2 (1,9)	0,104	(0,025-0,433)	<0,001	0,360
Z Score <1,5 N° visitas= 339	54 (15,9)				
Z Score ≥1,5 N° visitas= 101	2 (2,0)	0,107	(0,026-0,445)	<0,001	0,755
Tratamiento previo con otro antipsicótico					
SI N° visitas= 104	19 (18,3)				
NO N° visitas= 391	40 (10,2)	1,961	(1,039-3,557)	0,039	0,043
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico					
SI N° visitas =38	7 (18,4)				
NO N° visitas =457	52 (11,4)	1,759	(0,737-4,196)	0,198	
Tratamiento concomitante con antidepresivos					
SI N° visitas= 73	7 (9,6)				
NO N° visitas= 422	52 (12,3)	0,755	(0,329-1,733)	0,506	
Tratamiento concomitante con ansiolíticos					
SI N° visitas= 32	2 (6,3)				
NO N° visitas= 463	57 (12,3)	0,475	(0,111-2,041)	0,407	
Tratamiento concomitante con hipnóticos					
SI N° visitas= 43	1 (2,3)				
NO N° visitas= 452	58 (12,8)	0,162	(0,022-1,198)	0,074	
Tratamiento concomitante con antiepilépticos					
SI N° visitas= 79	5 (6,3)				
NO N° visitas= 416	54 (13,0)	0,453	(0,175-1,171)	0,094	
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA					
SI N° visitas= 152	22 (14,5)				
NO N° visitas= 343	37 (10,8)	1,400	(0,795-2,465)	0,243	

Tabla 75 Estadios de desarrollo puberal y aumento de 17 OH Progesterona

Pacientes con aumento de 17 OH Progesterona		Varones (N= 274) n (%)	OR; IC 95%; P		Niñas (N= 66) n (%)	OR; IC 95%; P
Desarrollo puberal	Si (N= 134)	30 (22,4)	4,19; (1,90-9,23); <0,001	Si (N= 47)	2 (4,3)	0,80; (0,06-9,38); 0,859
	No (N= 140)	9 (6,4)		No (N= 19)	1 (5,3)	
		Varones (N= 111) n (%)	P		Niñas (N= 38) n (%)	P
Tanner: Desarrollo del vello púbico	Grado 1 (N= 12)	1 (8,3)	0,005	Grado 1 (N=5)	1 (20,0)	0,389
	Grado 2 (N= 27)	0		Grado 2 (N= 9)	1 (11,1)	
	Grado 3 (N= 29)	8 (27,6)		Grado 3 (N= 11)	0	
	Grado 4 (N= 32)	10 (31,3)		Grado 4 (N= 8)	0	
	Grado 5 (N= 11)	5 (45,5)		Grado 5 (N= 5)	0	
		Varones (N= 126) n (%)	P			
Tanner: Desarrollo genital en el varón	Grado 1 (N= 15)	2 (13,3)	0,001			
	Grado 2 (N= 29)	0				
	Grado 3 (N= 35)	9 (25,7)				
	Grado 4 (N= 32)	9 (28,1)				
	Grado 5 (N= 15)	8 (53,3)				
					Niñas (N= 39) n (%)	P
Tanner: Desarrollo mamario en la mujer				Grado 1 (N= 2)	0	0,659
				Grado 2 (N= 7)	1 (14,3)	
				Grado 3 (N= 15)	1 (6,7)	
				Grado 4 (N= 9)	0	
				Grado 5 (N= 6)	0	

En varones, se observó relación entre el aumento de 17 Oh Progesterona y el desarrollo puberal. La incidencia de aumento de 17 OH Progesterona en la población con desarrollo puberal fue significativamente mayor a la de la población de varones prepuberales (22,4% vs. 6,4%; $P < 0,001$). En consonancia con este hallazgo, se observó un mayor porcentaje de pacientes con aumento de 17 OH Progesterona en los estadios de mayor maduración sexual. Alcanzándose significación estadística en el ítem de desarrollo genital en varones ($P = 0,001$) y en el ítem de desarrollo vello púbico en varones ($P = 0,005$).

5.4.3.7.3 Dosis de AP y aumento de 17 OH Progesterona

En la Tabla 76, se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 76 Dosis de AP y aumento de 17 OH Progesterona

	Aumento 17 OH Progesterona	NO aumento 17 OH Progesterona	P
Edad (años), media (DE)	14,0 (3,1)	12,4 (2,8)	<0,001
Peso (kg), media (DE)	48,5 (16,8)	57,6 (14,0)	<0,001
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Aripiprazol	3,92 (2,51)	5,38 (5,78)	0,257
Olanzapina	7,14 (6,18)	11,93 (6,34)	0,090
Paliperidona	6,67 (4,92)	4,08 (1,74)	0,020
Pimozida	2,40 (0,54)	2,77 (1,16)	0,495
Quetiapina	75 (-)	105,00 (35,60)	0,498
Risperidona	1,37 (0,83)	1,48 (1,95)	0,853
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Aripiprazol	0,08 (0,06)	0,11 (0,10)	0,269
Olanzapina	0,13 (0,10)	0,21 (0,09)	0,069
Paliperidona	0,4 (0,07)	0,07 (0,5)	0,042
Pimozida	0,39 (0,02)	0,07 (0,05)	0,229
Quetiapina	-	2,32 (1,08)	-
Risperidona	0,02 (0,009)	0,03 (0,04)	0,513

En consonancia con los datos del análisis previo, en relación con la edad se objetivó que la edad media en los pacientes con aumento de 17 OH Progesterona fue significativamente mayor (14,0 vs. 12,4; $P < 0,001$).

En relación con el peso, se observó que los pacientes con aumento de 17 OH Progesterona presentaban pesos significativamente menores (48,5 vs. 57,6; $P < 0,001$), este hecho no se corroboró en el análisis del peso a través de IMC ni del Z-score (análisis multivariante). Sólo para la paliperidona en las visitas en la que se objetivó aumento de 17 OH Progesterona, la dosis total y la dosis media kg /día fueron significativamente mayores.

5.4.3.7.4 Aumento de 17 OH Progesterona relacionado con aripiprazol

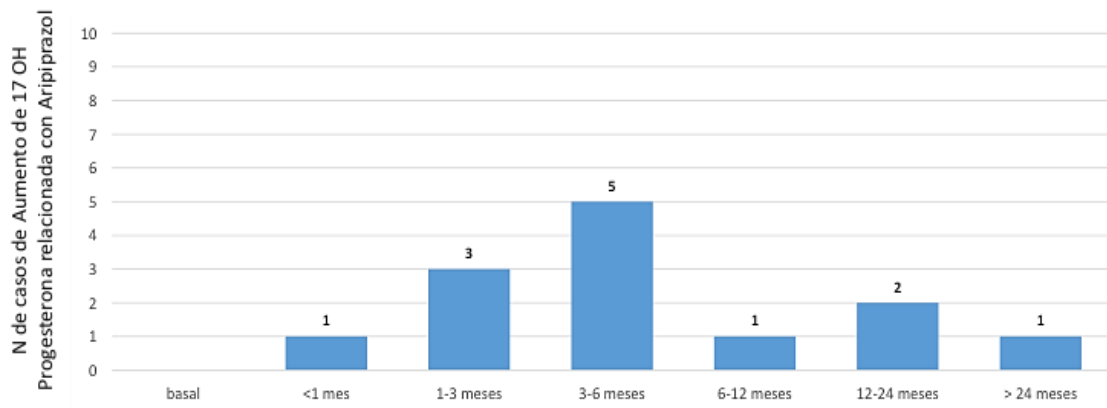
La incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el tratamiento con aripiprazol fue de 21,7% (13/60 exposiciones), 11 varones y dos niñas. La edad media de aparición de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el uso de aripiprazol fue de 11,4 años (DE 3,0) con un rango entre 7 y 15 años. La Tabla 77 muestra la incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con aripiprazol en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 77 Aumento de 17 OH Progesterona relacionada con aripiprazol

Aripiprazol N=60 pacientes		N	Aumento de 17 OH Progesterona	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	45	11 (24,4)	0,476; (0,093-2,443); 0,366
	Femenino	15	2 (13,3)	
Antecedentes personales médicos	Si	31	6 (19,4)	0,754; (0,220-2,585); 0,758
	No	29	7 (24,1)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	7	1 (14,3)	0,569; (0,062-5,204); 0,614
	No	53	12 (22,6)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	3	1 (33,3)	1,875; (0,1369-22,46); 0,615
	No	57	12 (21,1)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los 13 pacientes con aumento de 17 OH Progesterona por aripiprazol, tres pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, este aumento motivó la suspensión del tratamiento con aripiprazol. La figura 23 muestra el número de casos de elevación 17 OH Progesterona en relación con el tiempo de tratamiento.

Figura 23 N° de casos de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con aripiprazol



Cinco pacientes habían recibido tratamiento con risperidona previamente. Tres pacientes recibían de manera concomitante fármacos para el tratamiento de TDAH y dos estaban en tratamiento con antidepresivos. El rango de 17 OH Progesterona fue entre 0,95 a 3,97 ng/ml.

5.4.3.7.5 Aumento de 17 OH Progesterona relacionado con olanzapina

La incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el tratamiento con olanzapina fue de 44,4% (4/9 exposiciones). Todos fueron varones. La edad media de aparición de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el uso de olanzapina fue de 13,7 años (DE 3,2) con un rango entre 9 y 17 años. La Tabla 78 muestra la incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con olanzapina en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 78 Aumento de 17 OH Progesterona relacionada con olanzapina

Olanzapina N=9 pacientes		N	Aumento de 17 OH Progesterona	OR ;IC 95%; P
Sexo	Masculino	7	4 (57,19)	0,429; (0,182-1,008); 0,444
	Femenino	2	0	
Antecedentes personales médicos	Si	4	1 (25,0)	0,222; (0,012-3,979); 0,294
	No	5	3 (60,0)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	1	0	0,500; (0,250-1,000); 0,343
	No	8	4 (50,0)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	0	-
	No	9	4 (44,4)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cuatro pacientes con aumento de 17 OH Progesterona por olanzapina, un paciente presentó alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, este aumento motivó la suspensión del tratamiento con olanzapina. De los cuatro casos en que se detectó aumento de 17 OH Progesterona, en un paciente se detectó a los 27 días de haber iniciado el tratamiento con olanzapina, un paciente a los nueve meses del inicio de tratamiento, un paciente a los 58 meses y en el último a los 65 meses de tratamiento con olanzapina.

Un paciente recibía de forma concomitante otro AP y ansiolíticos, dos pacientes recibían fármacos para TDAH, y otro recibía tratamiento concomitante con antiepilépticos. El rango de 17 OH Progesterona fue entre 1,80 a 2,30 ng/ml.

5.4.3.7.6 Aumento de 17 OH Progesterona relacionado con paliperidona

La incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el tratamiento con paliperidona fue de 31,3% (5/16 exposiciones), cuatro varones y una niña. La edad media de aparición de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el uso de paliperidona fue de 14,7 años (DE 3,3) con un rango entre 8 y 16,8 años. La Tabla 79 muestra la incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con paliperidona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 79 Aumento de 17 OH Progesterona relacionada con paliperidona

Paliperidona N=16 pacientes		N	Aumento de 17 OH Progesterona	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	11	4 (36,4)	0,438; (0,035-5,385); 0,513
	Femenino	5	1 (20,0)	
Antecedentes personales médicos	Si	8	2 (25,0)	0,556; (0,065-4,755); 0,590
	No	8	3 (37,5)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	1	0	0,667; (0,466-1,193); 0,486
	No	15	5 (33,3)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	-	0,683; (0,586-1,203); 0,328
	No	16	5 (25,0)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cinco pacientes con aumento de 17 OH Progesterona por paliperidona, un paciente presentó alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, este aumento motivó la suspensión del tratamiento con este AP. De los cinco casos en que se detectó aumento de 17 OH Progesterona, en un paciente se detectó a los 15 días de haber iniciado el tratamiento con paliperidona, en uno a los cinco meses, en dos a los siete meses del inicio de tratamiento, y en otro a los 25 meses de inicio de tratamiento con paliperidona.

Tres pacientes habían recibido tratamientos previos con otros AP (aripiprazol, risperidona y olanzapina). Dos pacientes recibían tratamiento concomitante con otro AP, dos recibían fármacos para TDAH y otro recibía fármacos antiepilépticos. El rango de 17 OH Progesterona fue entre 1,70 a 3,40 ng/ml.

5.4.3.7.7 Aumento de 17 OH Progesterona relacionado con quetiapina

La incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el tratamiento con quetiapina fue de 16,7% (1/6 exposiciones). El paciente fue un paciente varón de 16 años, sin antecedentes médicos ni familiares endocrinológicos. El tiempo de tratamiento en el momento de aparición del aumento de 17 OH Progesterona con quetiapina fue de 11 meses. Previamente había recibido tratamiento con aripiprazol. El paciente no refirió sintomatología clínica asociada durante el aumento de la 17 OH Progesterona. El nivel máximo de 17 OH Progesterona alcanzado fue de 2,20 ng/ml, se produjo una elevación única en una visita.

5.4.3.7.8 Aumento de 17 OH Progesterona relacionado con risperidona

La incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionado con el tratamiento con risperidona fue de 16,7% (8/63 exposiciones), seis varones y dos niñas. La edad media de aparición de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con el uso de risperidona fue de 12,7 años (DE 3,4) con un rango entre 6 y 17 años. Ningún paciente presentó sintomatología clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, el aumento de 17 OH Progesterona motivó la suspensión del tratamiento con risperidona.

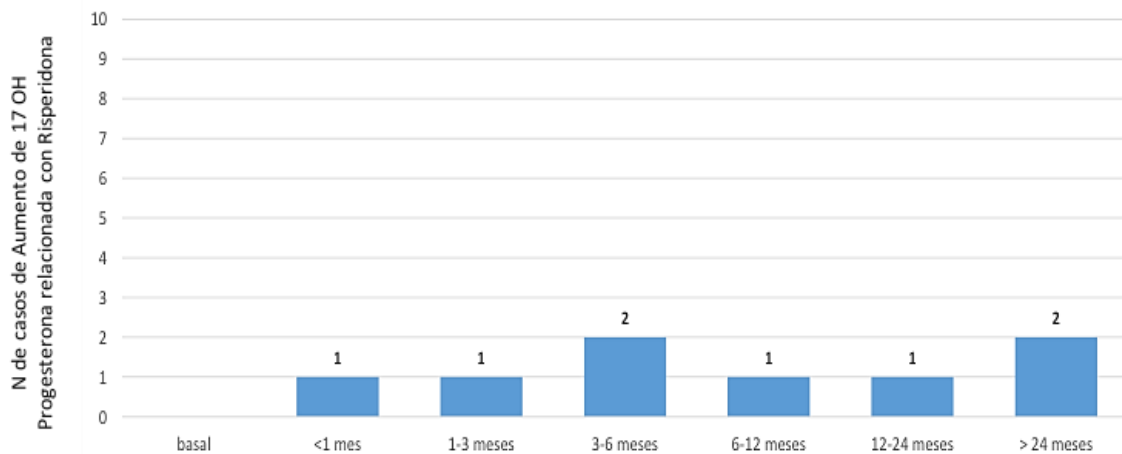
La Tabla 80 muestra la incidencia de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con risperidona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 80 Aumento de 17 OH Progesterona relacionada con risperidona

Risperidona N= 63 pacientes		N	Aumento de 17 OH Progesterona	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	46	6 (13,0)	0,889; (0,161-4,899); 0,892
	Femenino	17	2 (11,8)	
Antecedentes personales médicos	Si	22	2 (9,1)	0,838; (0,107-3,168); 0,529
	No	41	6 (14,6)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	8	0	0,855; (0,760-1,023); 0,248
	No	55	8 (14,5)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	1	0	1,821; (0,171-18,708); 0,609
	No	62	8 (12,7)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. La siguiente figura muestra el número de casos de elevación 17 OH Progesterona en relación con el tiempo de tratamiento.

Figura 24 Nº de casos de aumento de 17 OH Progesterona relacionada con risperidona



Un paciente había recibido previamente tratamiento con aripiprazol. Un paciente recibía tratamiento concomitante con antidepresivos y fármacos para el tratamiento del TDAH, otro recibía hipnóticos y el último se encontraba en tratamiento con fármacos antiepilépticos. Los niveles de 17 OH Progesterona elevados se situaron entre 1,8 ng/ml y 21,8 ng/ml.

5.4.3.8 Descenso de 17 OH Progesterona

La incidencia de descenso de la 17 OH Progesterona ($\leq 0,4$ ng/ml en al menos una determinación) en la población total incluida en el estudio fue 13,3% (17/128 pacientes). En tres pacientes este incremento no se relacionó con el tratamiento AP. La incidencia de descenso de 17 OH Progesterona relacionada con el tratamiento AP fue de 10,9% (14/128 pacientes). La incidencia de descenso de 17 OH Progesterona para cada uno de los AP se muestra en la Tabla 81 (sobre el total de exposiciones N=165).

Tabla 81 Incidencia de descenso de 17 OH Progesterona para cada AP

Antipsicótico	Número de exposiciones N=165	Incidencia de descenso de 17 OH Progesterona n (%)
Amisulprida	1	0
Aripiprazol	60	6 (10,0)
Clozapina	2	0
Levomepromazina	1	0
Olanzapina	9	0
Paliperidona	16	1 (6,3)
Periciazina	1	0
Pimozida	5	0
Quetiapina	6	1 (16,7)
Risperidona	63	6 (9,5)
Ziprasidona	1	0

La edad media de los niños con descenso de 17 OH Progesterona relacionada con el uso de AP fue de 11,9 años (DE 1,5) con una mediana de 11,5 años y un rango entre 10,4 y 15,97 años. En relación con la edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con descenso de 17 OH Progesterona vs. los pacientes sin descenso (11,5 vs. 12,6; P=0,280). La incidencia de descenso de 17 OH Progesterona relacionada con el tratamiento AP en varones fue de 13,5% (13/96 pacientes) y en niñas 3,1% (1/32 pacientes), no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo (P=0,187).

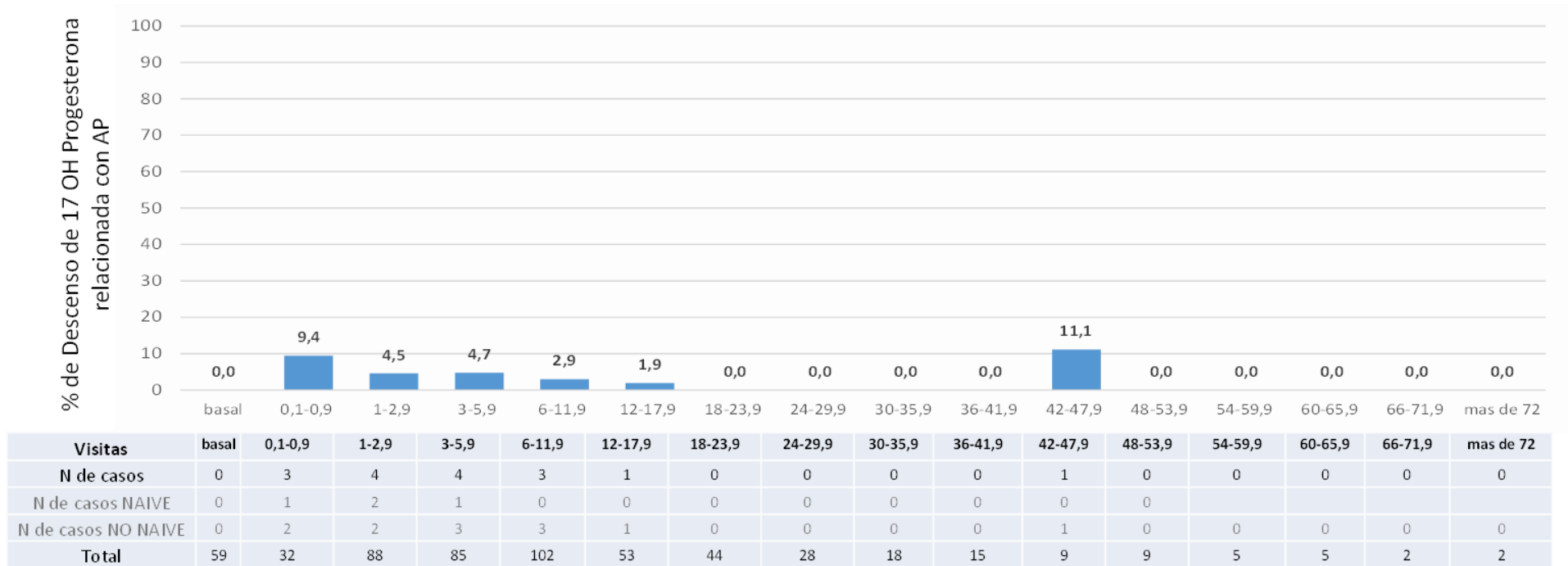
En relación con los antecedentes médicos, el 3,4% (2/59) de pacientes con antecedentes médicos presentaron descenso de 17 OH Progesterona vs. 17,4% (12/69) en los pacientes sin antecedentes (OR; IC 95%; P) (0,167; 0,036-0,778; 0,020).

En relación con los antecedentes médicos endocrinológicos, ningún paciente que tenía antecedentes endocrinológicos presentó descenso de 17 OH Progesterona el 13,3% (0/15) vs. 12,4% (14/113) de los pacientes sin patología endocrina previa (P=0,149). En relación con los antecedentes familiares endocrinos, ninguno de los pacientes con antecedentes familiares presentó descenso de 17 OH Progesterona durante el seguimiento (0/5) vs. 11,4% (14/123) en los pacientes sin antecedentes familiares (P=0,424). El 64,3% (9/14) de los pacientes con descenso de 17 OH Progesterona, refirieron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el seguimiento. En ningún caso, el descenso de 17 OH Progesterona motivó la suspensión del tratamiento AP.

Durante el seguimiento, se obtuvieron datos de parámetros analíticos de 556 visitas. En un 2,9% (16 visitas) se objetivó descenso de 17 OH Progesterona. En tres de las 556 visitas (0,54%), se objetivó un descenso de 17 OH Progesterona coincidiendo con un aumento de los niveles de prolactina. Esto corresponde a tres de los 128 pacientes incluidos en el estudio (2,3%). En relación con el tipo de AP que recibían, dos se encontraban en tratamiento con risperidona y el otro se encontraba en tratamiento con paliperidona.

La distribución del aumento en relación con el tiempo de exposición se muestra de forma global en la Figura 25. Sólo en cuatro de las 246 visitas de pacientes *naïve*, se observó un aumento de LH relacionado con el AP, en los tiempos <1 mes (una visita), 1-3 meses (dos visitas) y 3-6 meses (una visita).

Figura 25 Descenso de 17 OH Progesterona en relación con el tiempo de exposición total



5.4.3.8.1 Niveles de 17 OH Progesterona

El nivel medio de 17 OH Progesterona en los pacientes que presentaron descenso de 17 OH Progesterona relacionado con el AP en alguna visita fue de 0,15 pg/ml, con un nivel mínimo de 0,00 pg/ml (DE 0,08 pg/ml). Ver los detalles en la Tabla 82.

Tabla 82 Niveles de descenso de 17-OH Progesterona

	N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
No descenso 17 OH Progesterona	540	1,24	1,76	0,84	0,00	21,8
Descenso 17 OH Progesterona	16	0,15	0,08	0,18	0,00	0,24
<i>No naïve</i>	12	0,17	0,06	0,18	0,00	0,24
<i>Naïve</i>	4	0,10	0,12	0,10	0,00	0,22

Durante el seguimiento de la subpoblación de pacientes *naïve*, se generaron 246 visitas. En cuatro visitas se objetivó descenso de 17 OH Progesterona, correspondientes a cuatro pacientes, dos pacientes en tratamiento con aripiprazol y dos pacientes con risperidona. El momento de la aparición (media \pm DE) del descenso de 17 OH Progesterona en la población *naïve* fue 2,3 meses \pm 0,9 con un rango de entre 29 y 93 días desde el inicio del AP. El descenso de 17 OH Progesterona se objetivó de forma aislada (sólo se mantuvo en una visita) en todos los casos *naïve*.

5.4.3.8.2 Factores basales asociados a la aparición de descenso de 17 OH Progesterona

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con el descenso de la 17 OH Progesterona se muestran en la Tabla 83. En el análisis univariante, sólo la edad <12 años se asoció significativamente con el descenso de 17 OH Progesterona. La significación estadística no se observó en el análisis multivariante.

En la Tabla 84 se muestran los resultados en relación con el estadio puberal y el grado de maduración sexual medido a través de los estadios de Tanner. No se observaron diferencias significativas ni en relación con el desarrollo puberal ni con los estadios de maduración sexual.

Tabla 83 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de descenso de 17 OH Progesterona

Variable	n (%)	Descenso de 17 OH Progesterona			Análisis multivariante P
		OR	IC 95%	P	
Edad					
<12 años Nº visitas= 200	11 (5,7)	0,296	(0,101-0,866)	0,035	0,759
≥12 años Nº visitas= 295	5 (1,7)				
Obesidad					
IMC (percentil <85) Nº visitas= 337	10 (3,0)	1,668	(0,557-4,997)	0,358	
IMC (percentil ≥85) Nº visitas= 103	5 (4,9)				
Z Score <1,5 Nº visitas= 339	10 (2,9)	1,714	(0,572-5,134)	0,351	
Z Score ≥1,5 Nº visitas= 101	5 (5,0)				
Tratamiento previo con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 104	4 (3,8)	1,263	(0,339-4,001)	0,752	
NO Nº visitas= 391	12 (3,1)				
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 38	0 (0,0)	0,965	(0,948-1,002)	0,241	
NO Nº visitas= 457	16 (3,5)				
Tratamiento concomitante con antidepresivos					
SI Nº visitas =73	4 (5,5)	1,981	(0,621-6,318)	0,273	
NO Nº visitas = 422	12 (2,8)				
Tratamiento concomitante con ansiolíticos					
SI Nº visitas= 32	1 (3,1)	0,963	(0,123-7,534)	0,972	
NO Nº visitas= 463	15 (3,2)				
Tratamiento concomitante con hipnóticos					
SI Nº visitas= 43	1 (2,3)	0,644	(0,890-5,382)	0,725	
NO Nº visitas= 452	15 (3,3)				
Tratamiento concomitante con antiepilépticos					
SI Nº visitas= 79	3 (3,1)	1,224	(0,341-4,397)	0,729	
NO Nº visitas= 416	13 (3,8)				
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA					
SI Nº visitas= 152	5 (3,3)	1,027	(0,350-3,007)	0,962	
NO Nº visitas= 343	11 (3,2)				

Tabla 84 Estadios de desarrollo puberal y descenso de 17 OH Progesterona

% de pacientes con descenso 17 OH Progesterona		Varones (N= 274) n (%)	OR; IC 95%; P		Niñas (N= 66) n (%)	OR; IC 95%; P
Desarrollo puberal	Si (N= 134)	5 (3,7)	1,77; (0,41-7,55); 0,493	Si (N= 47)	1 (2,1)	1,02; (0,98-1,07); 0,522
	No (N= 140)	3 (2,1)		No (N= 19)	0	
		Varones (N= 111) n (%)	P		Niñas (N= 38) n (%)	P
Tanner: Desarrollo del vello púbico	Grado 1 (N= 12)	2 (16,7)	0,154	Grado 1 (N=5)	0	0,527
	Grado 2 (N= 27)	2 (7,4)		Grado 2 (N= 9)	1 (11,1)	
	Grado 3 (N= 29)	0		Grado 3 (N= 11)	0	
	Grado 4 (N= 32)	1 (3,1)		Grado 4 (N= 8)	0	
	Grado 5 (N=11)	0		Grado 5 (N= 5)	0	
		Varones (N= 126) n (%)	P			
Tanner: Desarrollo genital en el varón	Grado 1 (N= 15)		0,183			
	Grado 2 (N= 29)					
	Grado 3 (N= 35)					
	Grado 4 (N= 32)					
	Grado 5 (N= 15)					
					Niñas (N= 39) n (%)	P
Tanner: Desarrollo mamario en la mujer				Grado 1 (N= 2)	0	0,320
				Grado 2 (N= 7)	1 (14,3)	
				Grado 3 (N= 15)	0	
				Grado 4 (N= 9)	0	
				Grado 5 (N= 6)	0	

5.4.3.8.3 Dosis de AP y descenso de 17 OH Progesterona

En la Tabla 85, se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 85 Dosis de AP y descenso de 17 OH Progesterona

	Descenso 17 OH Progesterona	No descenso 17 OH Progesterona	P
Edad (años), media (DE)	11,5 (1,5)	12,6 (2,9)	0,280
Peso (kg), media (DE)	48,7 (14,5)	49,7 (16,8)	0,850
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Aripiprazol	4,83 (2,71)	5,24 (5,61)	0,859
Olanzapina	-	-	-
Paliperidona	3,00 (-)	4,74 (2,98)	0,569
Pimozida	-	-	-
Quetiapina	100 (-)	103,31 (36,43)	0,931
Risperidona	1,46 (0,43)	1,47 (1,94)	0,994
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Aripiprazol	0,10 (0,04)	0,10 (0,10)	0,908
Olanzapina	-	-	-
Paliperidona	-	0,08 (0,05)	-
Pimozida	-	-	-
Quetiapina	1,12 (-)	2,43 (1,06)	0,267
Risperidona	0,03 (0,001)	0,03 (0,04)	0,933

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad ni el peso en el momento de la aparición del descenso de 17 OH Progesterona. En relación con la dosis no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con descenso frente a los que no presentaron dicho descenso, para ninguno de los AP evaluados.

5.4.3.8.4 Descenso de 17 OH Progesterona relacionado con aripiprazol

La incidencia de descenso de 17 OH Progesterona relacionada con el tratamiento con aripiprazol fue de 10% (6/60 exposiciones), cinco varones y una niña. La edad media de aparición de descenso relacionada con el uso de aripiprazol fue de 11,9 años (DE 0,8) con un rango entre 11,2 y 13 años. La Tabla 86 muestra la incidencia de descenso de 17 OH Progesterona relacionada con aripiprazol en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 86 Descenso de 17 OH Progesterona relacionada con aripiprazol

Aripiprazol N=60 pacientes		N	Descenso de 17 OH Progesterona	OR ;IC 95%; P
Sexo	Masculino	45	5 (11,1)	0,571; (0,061-5,323); 0,619
	Femenino	15	1 (6,7)	
Antecedentes personales médicos	Si	31	1 (3,2)	0,160; (0,017-1,463); 0,071
	No	29	5 (17,2)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	7	0	0,887; (0,805-1,020); 0,348
	No	53	6 (11,3)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	4	0	0,893; (0,815-1,052); 0,490
	No	56	6 (10,7)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los seis pacientes con descenso de 17 OH Progesterona por aripiprazol, tres pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, este descenso motivó la suspensión del tratamiento con aripiprazol. De los seis casos en que se detectó descenso de 17 OH Progesterona, en un paciente se detectó a los ocho días de haber iniciado el tratamiento con aripiprazol, dos entre los 30 días y los tres meses, dos entre los tres y seis meses, y uno a los 13 meses de tratamiento.

Un paciente había recibido tratamiento previo con risperidona. Cuatro pacientes se encontraban en tratamiento con fármacos para TDAH (metilfenidato) y otro con un fármaco antidepresivo. El rango de 17 OH Progesterona fue entre 0,00 y 0,22 pg/ml.

5.4.3.8.5 Descenso de 17 OH Progesterona relacionado con risperidona

La incidencia de descenso de 17 OH Progesterona relacionado con el tratamiento con risperidona fue de 9,5% (6/63 exposiciones). Todos fueron varones. La edad media de aparición de descenso fue de 11,4 años (DE 1,4) con un rango entre 10 y 13,7 años. Tres pacientes presentaron sintomatología clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, el descenso de 17 OH Progesterona motivó la suspensión del tratamiento con risperidona. La Tabla 87 muestra la incidencia de descenso de 17 OH Progesterona relacionada con risperidona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 87 Descenso de 17 OH Progesterona relacionada con risperidona

Risperidona N= 63 pacientes		N	Descenso de 17 OH Progesterona	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	46	6 (13,0)	0,870; (0,777-1,003); 0,117
	Femenino	17	0	
Antecedentes personales médicos	Si	22	0	0,859; (0,752-1,001); 0,059
	No	41	6 (14,6)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	8	0	0,891; (0,812-1,021); 0,326
	No	55	6 (10,9)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	1	0	0,903; (0,831-1,080); 0,749
	No	62	6 (9,7)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los seis casos en que se detectó descenso de 17 OH Progesterona, en dos pacientes se detectó antes de los 30 días de haber iniciado el tratamiento con risperidona, uno entre los 30 días y los tres meses, uno entre los tres y seis meses, uno entre los seis y 12 meses, otro entre los 12 y los 18 meses y otro a los 44 meses de tratamiento.

Un paciente había recibido tratamiento previo con aripiprazol. Cuatro (66,6%) pacientes recibían tratamiento concomitante con otros psicofármacos (antidepresivos, fármacos para el tratamiento del TDAH e hipnóticos). El rango de 17 OH Progesterona fue entre 0,00 y 0,24 pg/ml.

5.4.3.9 Aumento de testosterona

La incidencia de aumento de testosterona ($\geq 2,6$ pg/ml testosterona libre o ≥ 827 ng /dl de testosterona total en al menos una determinación) en la población total incluida en el estudio fue de 32,8% (42/128 pacientes). En ocho pacientes este aumento no se relacionó con el tratamiento AP. La incidencia de aumento de testosterona relacionada con el tratamiento AP fue de 26,6% (34/128 pacientes). La incidencia de aumento de testosterona para cada uno de los AP se muestra en la Tabla 88 (sobre el total de exposiciones N=165).

Tabla 88 Incidencia de aumento de testosterona para cada AP

Antipsicótico	Número de exposiciones N	Incidencia de aumento de testosterona n (%)
Amisulprida	1	0
Aripiprazol	60	16 (26,7)
Clozapina	2	1 (50,0)
Levomepromazina	1	0
Olanzapina	9	4 (44,4)
Paliperidona	16	5 (31,3)
Periciazina	1	0
Pimozida	5	2 (40,0)
Quetiapina	6	1 (16,6)
Risperidona	63	9 (14,3)
Ziprasidona	1	1 (100)

La edad media de aparición de aumento de testosterona relacionada con el uso de AP fue de 14 años (DE 1,6) con una mediana de 13,9 años y un rango entre 11 y 18 años. En relación con la edad, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con aumento de testosterona vs. los pacientes sin aumento (14,0 vs.11,4; $P < 0,001$). La incidencia de niveles elevados de testosterona en varones fue de 34,4% (33/96), y en niñas fue de 3,1% (1/32). Esta diferencia fue estadísticamente mayor en varones que en niñas (OR; IC 95%; P) (0,062; 0,008-0,471; $< 0,001$).

En relación con los antecedentes médicos, el 25,4% (15/59) de pacientes con antecedentes médicos presentaron aumento de testosterona vs. 27,5% (19/69) de los pacientes sin antecedentes ($P = 0,843$). En relación con los antecedentes médicos endocrinológicos, el 20% (3/15) de pacientes con antecedentes presentaban aumento de testosterona vs. 27,4% (31/113) de los pacientes sin patología endocrina previa ($P = 0,758$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, en relación con los antecedentes familiares endocrinos (0 % vs. 27,7 %; $P = 0,324$). Un 67,6% (23/34) de los pacientes con aumento de testosterona, presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica asociada. En ningún caso, el aumento de testosterona motivó la suspensión del tratamiento AP.

Durante el seguimiento, se obtuvieron datos de parámetros analíticos de 541 visitas. En un 12,2% (66/541 visitas) se objetivó aumento de testosterona. En el 3,5% (19/541 visitas), se objetivó un aumento de testosterona y un aumento de los niveles de prolactina de manera simultánea. Esto corresponde al 9,3% de los pacientes (12/128 pacientes).

En relación con el tipo de AP que recibían, el 7,9% (5/63) de los pacientes que recibían risperidona presentaron la doble alteración en algún momento del seguimiento, el 31,2% (5/16) de los que recibían paliperidona, el 1,6% (1/60) de los que recibían aripiprazol, el 11,1 % (1/9) de los que recibían olanzapina y presentaron la doble alteración en algún momento durante el seguimiento. La distribución de aumento de testosterona en relación con el tiempo de exposición de forma global para la subpoblación *naïve* y *no naïve* se muestra en las Figura 26 y Figura 27.

Figura 26 Aumento de testosterona en relación con el tiempo de exposición *naïve*

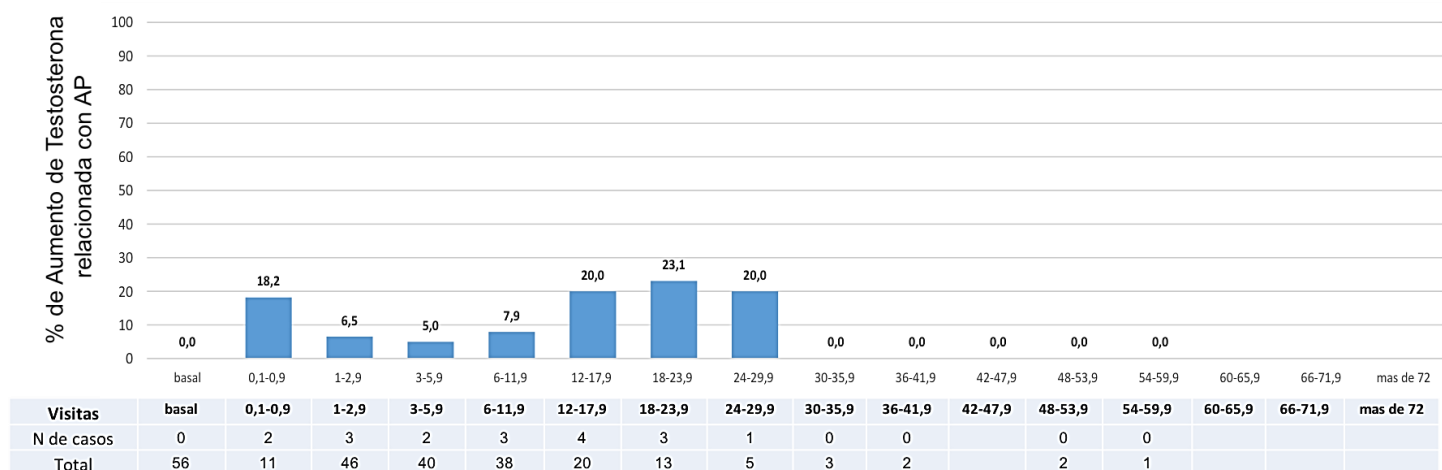
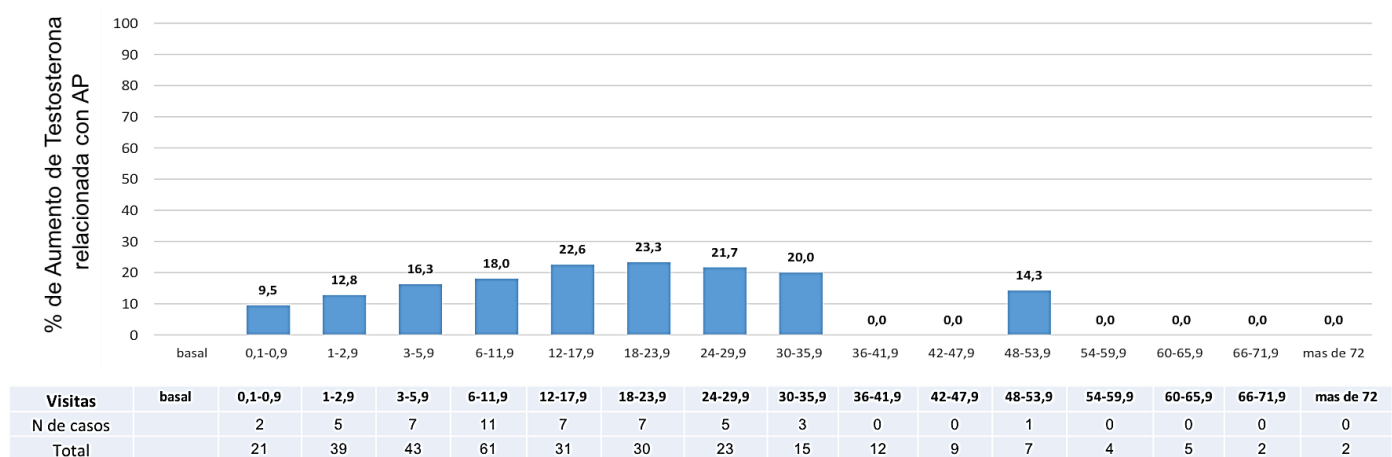


Figura 27 Aumento de testosterona en relación con el tiempo de exposición *no naïve*



5.4.3.9.1 Niveles de testosterona

Durante el seguimiento los niveles de testosterona se cuantificaron de diferente forma debido a la disponibilidad del laboratorio. En algunas ocasiones obtuvimos testosterona libre (396 visitas) y en el resto testosterona total (145 visitas). Los niveles medios de testosterona libre de los pacientes que presentaron aumento de testosterona relacionado con el AP en alguna visita fueron de 6,06 pg/ml con un nivel máximo de entre 3,0 pg/ml a 8,50 pg/ml. Los detalles se muestran en la Tabla 89.

Tabla 89 Niveles de aumento de testosterona libre

	N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
No aumento de testosterona	333	3,06	4,64	0,80	0,09	21,10
Aumento de testosterona	63	6,06	1,81	6,30	3,00	8,50
<i>No naïve</i>	46	6,22	1,74	6,40	3,00	8,50
<i>Naïve</i>	17	5,66	1,96	5,40	3,00	8,40

Los niveles medios de testosterona total de los pacientes que presentaron aumento de testosterona relacionado con el AP en alguna visita fueron de 915,13 ng/ml con un nivel máximo de entre 861,50 ng/ml a 1.000 ng/ml. Los detalles se muestran en la Tabla 90.

Tabla 90 Niveles de aumento de testosterona total

	N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
No aumento de testosterona	142	193,08	222,30	54,60	9,00	754,90
Aumento de testosterona	3	915,13	74,58	883,60	861,50	1000
<i>No naïve</i>	2	930,90	98,15	930,90	861,50	1000
<i>Naïve</i>	1	883,60	-	883,60	883,60	883,60

Durante el seguimiento de la subpoblación de pacientes *naïve*, se generaron 237 visitas. En 18 visitas se objetivó aumento de testosterona, lo que correspondió a 16 pacientes. El momento de la aparición (media \pm DE) del aumento de testosterona en la población *naïve* fue de 251 días \pm 220 con un rango de entre 15 y 788 días. En seis pacientes, los niveles de testosterona se mantuvieron elevados en al menos dos visitas de forma

consecutiva. Cuatro de estos pacientes recibían tratamiento con aripiprazol, otro con paliperidona y otro con pimozida. En el resto, el aumento de testosterona se objetivó de forma aislada en una única visita.

5.4.3.9.2 Factores basales asociados a la aparición de aumento de testosterona

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con la aparición de aumento de testosterona se muestran en la Tabla 91. En el análisis univariante, la edad ≥ 12 años y el tratamiento concomitante con antidepresivos se asociaron significativamente con la aparición de aumento de testosterona. Solo el factor edad permaneció significativo en el análisis multivariante ($P < 0,001$).

En la Tabla 92 se muestran los resultados relacionados con el estadio puberal y el grado de maduración sexual medido a través de los estadios de Tanner. En relación con el desarrollo puberal, se observó que los varones puberales presentaban una incidencia de aumento de testosterona significativamente mayor que el grupo de varones prepuberales (24,8% vs. 6,9%; $P < 0,001$). En el grupo de niñas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En relación con los estadios Tanner, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 91 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de aumento de testosterona

Variable	n (%)	Aumento de testosterona			
		Análisis univariante			Análisis multivariante
		OR	IC 95%	P	P
Edad					
<12 años Nº visitas= 189	2 (1,1)	25,79	(6,23-106,76)	<0,001	<0,001
≥12 años Nº visitas= 296	64 (21,6)				
Obesidad					
IMC (percentil <85) Nº visitas= 330	47 (14,2)	0,662	(0,321-1,362)	0,315	
IMC (percentil ≥85) Nº visitas= 101	10 (9,9)				
Z Score <1,5 Nº visitas= 331	47 (14,2)	0,671	(0,326-1,383)	0,316	
Z Score ≥1,5 Nº visitas= 100	10 (10,0)				
Tratamiento previo con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 101	18 (17,8)	1,518	(0,839-2,746)	0,191	
NO Nº visitas= 384	48 (12,5)				
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 39	7 (17,9)	1,456	(0,614-3,451)	0,460	
NO Nº visitas= 444	58 (13,1)				
Tratamiento concomitante con antidepresivos					
SI Nº visitas= 74	16 (21,6)	1,992	(1,063-3,730)	0,029	0,334
NO Nº visitas= 411	50 (12,2)				
Tratamiento concomitante con ansiolíticos					
SI Nº visitas= 32	3 (9,4)	0,640	(0,189-2,165)	0,601	
NO Nº visitas= 453	63 (13,9)				
Tratamiento concomitante con hipnóticos					
SI Nº visitas= 41	3 (7,3)	0,477	(0,143-1,594)	0,338	
NO Nº visitas= 444	63 (14,2)				
Tratamiento concomitante con antiepilépticos					
SI Nº visitas= 79	13 (16,5)	1,312	(0,677-2,541)	0,472	
NO Nº visitas= 406	53 (13,1)				
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA					
SI Nº visitas= 150	21 (14,0)	1,049	(0,600-1,833)	0,886	
NO Nº visitas= 335	45 (13,4)				

Tabla 92 Estadios de desarrollo puberal y aumento de testosterona

Pacientes con aumento de testosterona		Varones (N= 263) n (%)	OR; IC 95%; P		Niñas (N= 73) n (%)	OR; IC 95%; P
Desarrollo puberal	Si (N= 133)	33 (24,8)	4,43; (2,02-9,70); <0,001	Si (N= 53)	1 (1,9)	1,02; (0,98, 1,06); 0,536
	No (N= 130)	9 (6,9)		No (N= 20)	0	
		Varones (N= 110) n (%)	P		Niñas (N= 45) n (%)	P
Tanner: Desarrollo del vello púbico	Grado 1 (N= 12)	2 (16,7)	0,752	Grado 1 (N=6)	0	0,590
	Grado 2 (N= 26)	8 (30,8)		Grado 2 (N= 11)	0	
	Grado 3 (N= 29)	8 (27,6)		Grado 3 (N= 12)	1 (8,3)	
	Grado 4 (N= 32)	6 (18,8)		Grado 4 (N= 10)	0	
	Grado 5 (N=11)	2 (18,2)		Grado 5 (N= 6)	0	
		Varones (N= 125) n (%)	P			
Tanner: Desarrollo genital en el varón	Grado 1 (N= 15)	3 (20,0)	0,590			
	Grado 2 (N= 28)	10 (35,7)				
	Grado 3 (N= 35)	9 (25,7)				
	Grado 4 (N= 32)	6 (18,8)				
	Grado 5 (N= 15)	3 (20,0)				
					Niñas (N= 45) n (%)	P
Tanner: Desarrollo mamario en la mujer				Grado 1 (N= 2)	0	0,763
				Grado 2 (N= 10)	0	
				Grado 3 (N= 16)	1 (6,3)	
				Grado 4 (N= 11)	0	
				Grado 5 (N= 6)	0	

5.4.3.9.3 Dosis de AP y aumento de testosterona

En la Tabla 93, se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 93 Dosis de AP y aumento de testosterona

	Aumento de testosterona	No aumento de testosterona	P
Edad (años), media (DE)	14,0 (1,60)	11,4 (5,10)	<0,001
Peso (kg), media (DE)	57,3 (13,2)	48,8 (16,6)	<0,001
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Aripiprazol	3,89 (3,91)	6,58 (12,89)	0,302
Clozapina	175,00 ()	225,00 (106,06)	0,766
Olanzapina	5,62 (7,10)	8,89 (7,32)	0,283
Paliperidona	4,50 (1,58)	4,65 (3,33)	0,889
Pimozida	3,42 (0,53)	11,34 (36,99)	0,582
Quetiapina	75,00 (-)	91,50 (48,77)	0,749
Risperidona	1,54 (1,29)	3,17 (10,55)	0,595
Ziprasidona	1,00 (-)	2,00 (-)	-
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Aripiprazol	0,06 (0,05)	0,11 (0,13)	0,133
Clozapina	2,55 (-)	3,52 (1,72)	0,724
Olanzapina	0,10 (0,11)	0,15 (0,11)	0,392
Paliperidona	0,07 (0,02)	0,08 (0,05)	0,609
Pimozida	0,08 (0,02)	0,34 (1,11)	0,581
Quetiapina	-	1,89 (1,22)	-
Risperidona	0,03 (0,03)	0,07 (0,22)	0,571
Ziprasidona	0,02	-	-

En consonancia con los datos del análisis previo, se objetivó que la edad media en los pacientes con aumento de testosterona fue significativamente mayor (14,0 vs. 11,4; $P < 0,001$). En relación con el peso, los pacientes con aumento de testosterona presentaban pesos significativamente mayores (57,3 vs. 48,8; $P < 0,001$). Este hecho no se corroboró en el análisis del factor peso medido a través del IMC o Z- score, por lo que este hallazgo podría estar vinculado al hecho que los pacientes con aumento de testosterona son pacientes de mayor edad. En relación con la dosis, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los fármacos.

5.4.3.9.4 Aumento de testosterona relacionada con aripiprazol

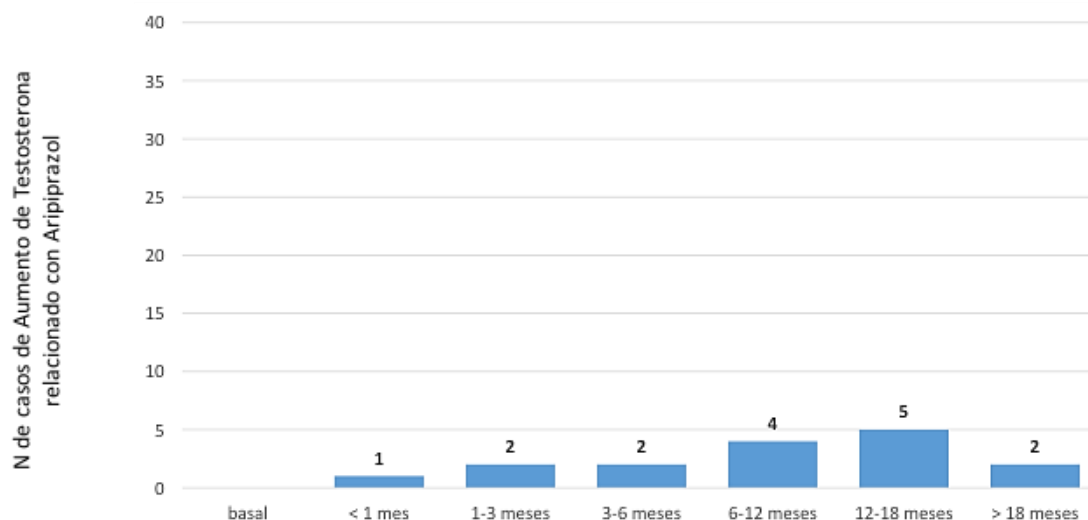
La incidencia de aumento de testosterona relacionada con el tratamiento con aripiprazol fue de 26,7% (16/60 exposiciones). Todos los pacientes fueron varones. La edad media de aparición de aumento de testosterona relacionada con el uso de aripiprazol fue de 13,8 años (DE 1,3) con un rango entre 11,8 y 16 años. La Tabla 94 muestra la incidencia de aumento de testosterona relacionada con aripiprazol en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 94 Aumento de testosterona relacionada con aripiprazol

Aripiprazol N=60 pacientes		N	Aumento de testosterona	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	45	16 (35,6)	0,644; (0,519-1,008); 0,007
	Femenino	15	0	
Antecedentes personales médicos	Si	31	7 (22,6)	0,648;(0,205-2,052); 0,563
	No	29	9 (31,0)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	7	1 (14,3)	0,422; (0,047-3,810); 0,663
	No	53	15 (28,3)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	4	0	0,714; (0,605-1,043); 0,565
	No	56	16 (28,6)	

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo, siendo más frecuente para los varones. De los 16 pacientes con aumento de testosterona por aripiprazol, ocho pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, el aumento de testosterona motivó la suspensión del tratamiento con aripiprazol. Respecto al tratamiento concomitante, tres se encontraban en tratamiento concomitante con otro AP (dos con olanzapina y uno con quetiapina), cuatro recibían fármacos para el TDAH, uno recibía tratamiento con ansiolítico y antidepresivo, uno con antidepresivo e hipnóticos, y otro recibía tratamiento con fármacos antiepilépticos. La siguiente figura muestra el número de casos de elevación de testosterona en relación con el tiempo de tratamiento. El rango de los niveles alcanzados de testosterona libre se situó entre 3,00 pg /ml y 8,4 pg /ml.

Figura 28 N° de casos de aumento de testosterona relacionada con aripiprazol



5.4.3.9.5 Aumento de testosterona relacionada con olanzapina

La incidencia de aumento de testosterona relacionada con el tratamiento con olanzapina fue de 44,4% (4/9 exposiciones). Todos los pacientes fueron varones. La edad media de aparición de aumento de testosterona relacionada con el uso de olanzapina fue de 14,3 años (DE 2,1) con un rango entre 11 y 16 años. La Tabla 95 muestra la incidencia de aumento de testosterona relacionada con olanzapina en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 95 Aumento de testosterona relacionada con olanzapina

Olanzapina N=9 pacientes		N	Aumento de testosterona	OR; IC 95%; P
Género	Masculino	7	4 (57,1)	0,429; (0,182 -1,008); 0,444
	Femenino	2	0	
Antecedentes personales médicos	Si	4	1 (25)	0,222; (0,012-3,979); 0,524
	No	5	3 (60)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	1	1 (100)	0,375; (0,153-1,091); 0,444
	No	8	3 (37,5)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	0	-
	No	9	4 (44,4)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cuatro pacientes con aumento de testosterona con olanzapina, dos (50%) pacientes presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante

el estudio. En ningún caso, el aumento de la testosterona motivó la suspensión del tratamiento con aripiprazol. De los cuatro casos en que se detectó aumento de testosterona, un paciente fue a los 22 días, otro a los tres meses, otro a los 21 meses, y el último a los 33 meses.

Un paciente recibía tratamiento ansiolítico, hipnótico, antidepresivo y antiepiléptico. Un paciente recibía tratamiento con antidepresivo. Un paciente recibía tratamiento antiepiléptico y un paciente no recibía ningún tratamiento concomitante. El rango del aumento de testosterona fue entre 3,00 pg/ml y 8,40 pg/ml.

5.4.3.9.6 Aumento de testosterona relacionada con paliperidona

La incidencia de aumento de testosterona relacionada con el tratamiento con paliperidona fue de 31,3% (5/16 exposiciones). Todos los pacientes fueron varones. La edad media de aparición de aumento de testosterona relacionada con el uso de paliperidona fue de 16,2 años (DE 1,4) con un rango entre 14,6 años y 18 años. La Tabla 96 muestra incidencia de aumento de testosterona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 96 Incidencia de aumento de testosterona relacionada con paliperidona

Paliperidona N=16 pacientes		N	Aumento de testosterona	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	11	5 (45,5)	0,545; (0,318-1,003); 0,069
	Femenino	5	0	
Antecedentes personales médicos	Si	8	3 (37,5)	0,556; (0,065-4,755); 0,590
	No	8	2 (25)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	1	0	0,667; (0,466-1,053); 0,486
	No	15	5 (33,3)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	-	-
	No	16	5 (31,3)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. El 60% de exposiciones con aumento de testosterona por paliperidona (tres exposiciones) presentaron sintomatología clínica endocrinológica en el contexto del estudio. En ningún caso, el aumento de testosterona motivó la suspensión del tratamiento con paliperidona. El aumento de testosterona se presentó en dos pacientes

durante los primeros 30 días desde el inicio del AP (uno de ellos había recibido tratamiento con aripiprazol), dos entre el primer y el tercer mes de tratamiento con AP, y un paciente al octavo mes.

Respecto a los tratamientos concomitantes, un paciente recibía olanzapina, antidepresivo y fármacos para el TDAH, un paciente recibía antidepresivo y antiepiléptico, un paciente recibía antiepiléptico y un paciente recibía tratamiento con fármacos para el TDAH. El rango de los niveles de aumento de testosterona fue entre 6,6 pg/ml y 8,2 pg/ml.

5.4.3.9.7 Aumento de testosterona relacionada con risperidona

La incidencia de aumento de testosterona relacionada con el tratamiento con risperidona fue de 14,3% (9/63 exposiciones). La edad media de aparición de aumento de testosterona relacionada con el uso de risperidona fue de 13,8 años (DE 1,6) con un rango entre 12 y 17 años. La Tabla 97 muestra la incidencia de aumento de testosterona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

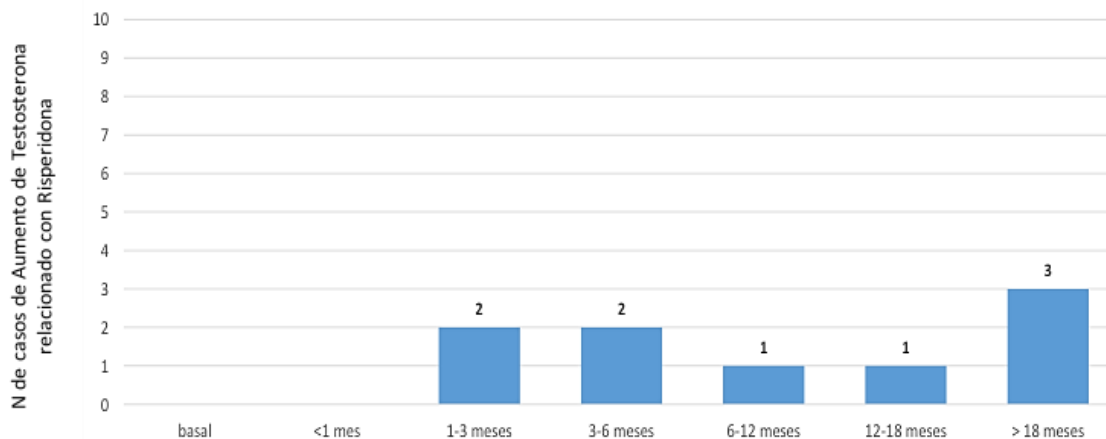
Tabla 97 Incidencia de aumento de testosterona relacionada con risperidona

Risperidona N= 63 pacientes		N	Aumento de testosterona	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	46	9 (19,6)	0,804; (0,698-0,928); 0,049
	Femenino	17	0	
Antecedentes personales médicos	Si	22	4 (18,2)	1,600; (0,382-6,695); 0,707
	No	41	5 (12,2)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	8	0	0,836; (0,774-1,009); 0,217
	No	55	9 (16,4)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	1	0	0,855; (0,772-1,004); 0,681
	No	62	9 (14,5)	

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo, resultando una incidencia mayor para los pacientes varones (19,6% vs. 0 %; P=0,049). En el 55,6% de los casos (5/9) con aumento de testosterona, se asoció sintomatología clínica endocrina.

En ningún caso, el aumento de testosterona motivó la suspensión del tratamiento con risperidona. La Figura 29 muestra el número de casos de aumento de testosterona con risperidona en relación con el tiempo de tratamiento.

Figura 29 N° de casos de aumento de testosterona relacionada con risperidona



Dos pacientes habían recibido tratamiento previo con aripiprazol. La mayoría de los pacientes (8 /9 pacientes), recibían tratamiento concomitante con otros psicofármacos (tres con antidepresivos, tres con fármacos para el TDAH, y dos con fármacos antiepilépticos). El rango de aumento de testosterona fue entre 4,40 pg/ml y 8,00 pg/ml. En tres pacientes, la elevación de testosterona se mantuvo al menos durante dos visitas consecutivas (seis meses).

5.4.3.10 Descenso de testosterona

La incidencia de descenso de testosterona ($\leq 0,1$ pg/ml testosterona libre o ≤ 241 ng/dl de testosterona total en al menos una determinación) en la población total incluida en el estudio fue de 31,3% (40/128 pacientes). En un paciente este descenso no se relacionó con el tratamiento AP. La incidencia de descenso de testosterona relacionada con el tratamiento AP fue de 30,5 % (39/128 pacientes). La incidencia de descenso de testosterona para cada uno de los AP se muestra en la Tabla 98 (sobre el total de exposiciones N=165).

Tabla 98 Incidencia de descenso de testosterona para cada AP

Antipsicótico	Número de exposiciones N	Incidencia de descenso de testosterona n (%)
Amisulprida	1	0
Aripiprazol	60	16 (26,7)
Clozapina	2	1 (50,0)
Levomepromazina	1	0
Olanzapina	9	4 (44,4)
Paliperidona	16	5 (31,3)
Periciazina	1	0
Pimozida	5	0
Quetiapina	6	1 (16,6)
Risperidona	63	15 (23,8)
Ziprasidona	1	0

La edad media de aparición de descenso de testosterona relacionada con el uso de AP fue de 11,9 años (DE 3,1) con una mediana de 11,8 años y un rango entre 3,6 y 18 años. En relación con la edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con descenso de testosterona vs. los pacientes sin descenso (11,9 vs. 12,34; P=0,518). En relación con el sexo, la incidencia de descenso de testosterona relacionada con el tratamiento AP en varones fue significativamente menor 24% (23/96) que en niñas 50% (16/32); (OR; IC 95%; P) (3,174; 1,375-7,327; 0,006).

En relación con los antecedentes médicos, el 28,8% (17/59) de pacientes con antecedentes médicos presentaron descenso de testosterona vs. 31,9% (22/69) de los pacientes sin antecedentes (P=0,707). En relación con los antecedentes médicos endocrinológicos, el 20,0% (3/15) de pacientes con antecedentes presentaban descenso de testosterona vs. 31,9% (36/113) de los pacientes sin patología endocrina previa (P=0,348). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, en relación con los antecedentes familiares endocrinos (20% vs. 30,9%; P=0,604). Un 61,5% (24/34) de los pacientes con descenso de testosterona, presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica asociada. En ningún caso, el descenso de testosterona motivó la suspensión del tratamiento AP.

Durante el seguimiento, se obtuvieron datos de parámetros analíticos de 541 visitas. En un 14,8% (80 visitas) se objetivó descenso de testosterona por debajo de los límites

establecidos. En el 4,1% (22/541 visitas), se objetivó un descenso de testosterona y un aumento de los niveles de prolactina de manera simultánea. Esto corresponde al 12,5% de los pacientes (16/128 pacientes).

En relación con el tipo de AP que recibían, el 14,3% (9/63) de los pacientes que recibían risperidona presentaron la doble alteración en algún momento del seguimiento, el 25% (4/16) de los que recibían paliperidona, el 22,2% (2/9) de los que recibían olanzapina, el 50% (1/2) de los que recibían clozapina y el 1,6% (1/60) que recibían aripiprazol presentaron la doble alteración en algún momento durante el seguimiento. Un paciente presentó esta doble alteración endocrina durante la exposición a dos AP diferentes (con aripiprazol y con risperidona). La distribución de descenso de testosterona en relación con el tiempo de exposición para la subpoblación *naïve* y *no naïve* se muestra en las Figura 30 y Figura 31.

Figura 30 Descenso de testosterona en relación con el tiempo de exposición *naïve*

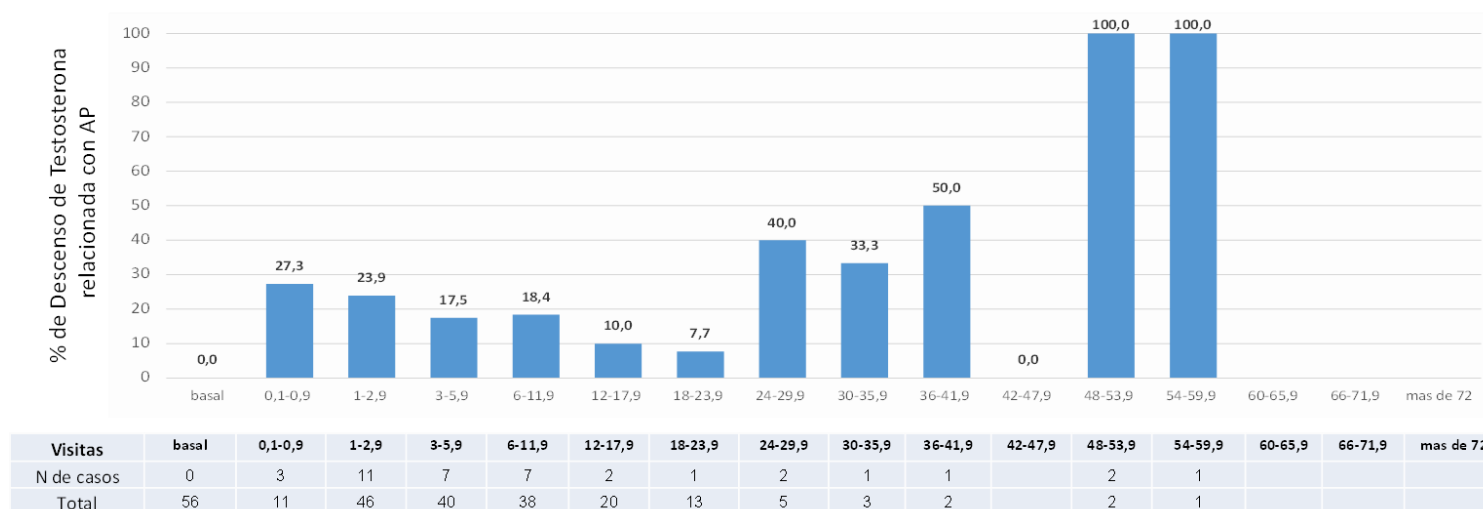
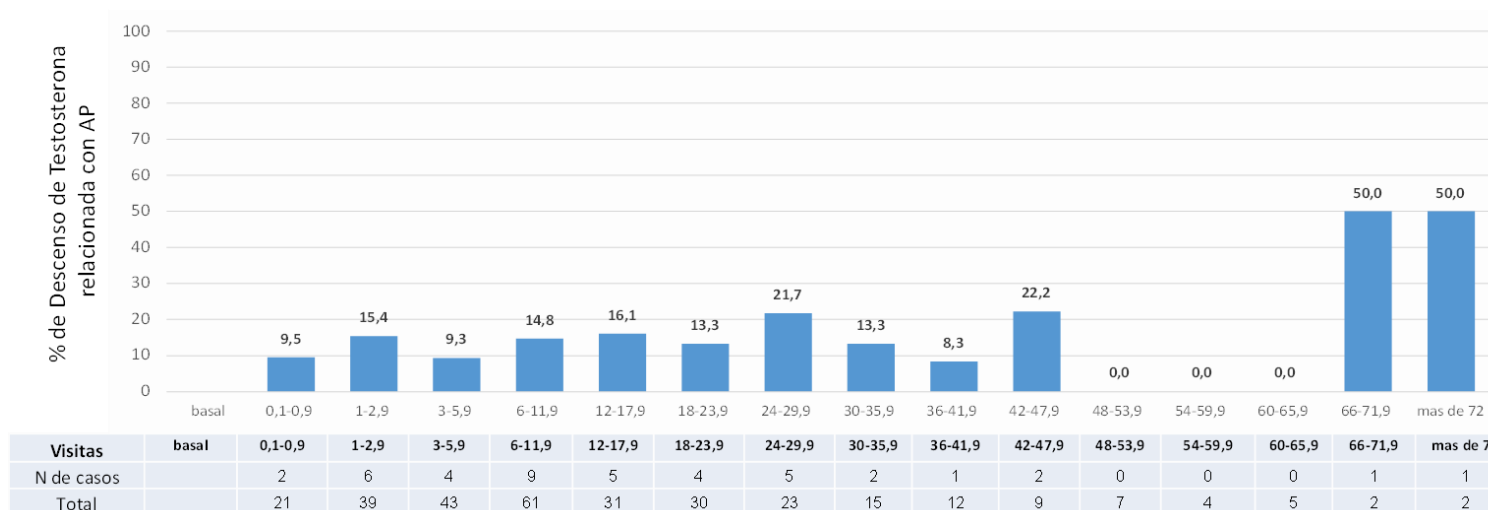


Figura 31 Descenso de testosterona en relación con el tiempo de exposición *no naïve*



5.4.3.10.1 Niveles de testosterona

Durante el seguimiento los niveles de testosterona se cuantificaron de diferente forma debido a la disponibilidad del laboratorio. En algunas ocasiones obtuvimos testosterona libre (396 visitas) y en el resto se obtuvo testosterona total (145 visitas). Los niveles medios de testosterona libre de los pacientes que presentaron descenso de testosterona relacionado con el AP en alguna visita fueron de 0,09 pg/ml con un nivel mínimo de 0,09 pg/ml. Los detalles se muestran en la Tabla 99.

Tabla 99 Niveles de descenso de testosterona libre

	N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Nº Descenso de testosterona	395	3,55	4,45	1,10	0,09	21,10
Descenso de testosterona	1	0,09	-	0,09	0,09	0,09
<i>No naïve</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Naïve</i>	1	0,09	-	0,09	0,09	0,09

Los niveles medios de testosterona total de los pacientes que presentaron descenso de testosterona relacionados con el AP en alguna visita fueron de 41,99 ng/ml con un nivel mínimo < a 10 ng/ml a 220 ng/ml. Los detalles se muestran en la Tabla 100.

Tabla 100 Niveles de descenso de testosterona total

	N visitas	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Nº Descenso de testosterona	66	406,74	233,93	452,75	<10	1000,30
Descenso de testosterona	79	41,99	46,55	27,80	<10	220,00
<i>No naïve</i>	42	42,12	44,50	25,15	<10	211,40
<i>Naïve</i>	37	41,84	49,40	27,90	<10	220,00

Durante el seguimiento de la subpoblación de pacientes *naïve*, se generaron 237 visitas. En 38 visitas se objetivó descenso de testosterona, lo que correspondió a 21 pacientes. El momento de la aparición (media \pm DE) del descenso de testosterona en la población *naïve* fue 164 días \pm 281 con un rango de entre 29 y 883 días. En 12 pacientes, los niveles de testosterona se mantuvieron elevados en al menos dos visitas de forma consecutiva. Seis de estos pacientes recibían tratamiento con risperidona, tres con aripiprazol, uno

con paliperidona, uno con quetiapina y uno con olanzapina. En el resto, el descenso de testosterona se objetivó de forma aislada en una única visita.

5.4.3.10.2 Factores basales asociados a la aparición del descenso de testosterona

El resultado del análisis univariante y multivariante en relación con el análisis de los posibles factores basales asociados con la aparición de descenso de testosterona se muestran en la Tabla 101. En el análisis univariante, la edad ≥ 12 años y el tratamiento concomitante con antiepilépticos se asociaron significativamente con una menor incidencia en la aparición de descenso de testosterona. Ambos factores permanecieron significativos en el análisis multivariante ($P < 0,001$).

En la Tabla 102 se muestran los resultados relacionados con el estadio puberal y el grado de maduración sexual medido a través de los estadios de Tanner. En varones, se observó relación entre la disminución de testosterona y el desarrollo puberal. La incidencia de descenso de testosterona en la población sin desarrollo puberal fue significativamente mayor a la de la población de varones puberales (22,3% vs. 12,8%; $P = 0,042$). En consonancia con este hallazgo, se observó un mayor porcentaje de pacientes con descenso de testosterona en los estadios de menor maduración sexual. Alcanzándose significación estadística en el ítem de desarrollo genital en varones ($P = 0,026$) y en el ítem de desarrollo vello púbico en varones ($P = 0,002$).

Tabla 101 Análisis de los factores basales asociados a la aparición de descenso de testosterona

Variable	n (%)	Descenso de testosterona			
		Análisis univariante			Análisis multivariante
		OR	IC 95%	P	P
Edad					
<12 años Nº visitas= 189	44 (23,3)				
≥12 años Nº visitas= 296	36 (12,2)	0,456	(0,281-0,741)	0,001	0,001
Obesidad					
IMC (percentil <85) Nº visitas= 330	57 (17,3)				
IMC (percentil ≥85) Nº visitas= 101	20 (19,8)	1,183	(0,671-2,084)	0,561	
Z Score <1,5 Nº visitas= 331	57 (17,2)				
Z Score ≥1,5 Nº visitas= 100	20 (20,0)	1,202	(0,682-2,119)	0,525	
Tratamiento previo con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 101	15 (14,9)				
NO Nº visitas= 384	65 (16,9)	0,856	(0,468-1,575)	0,617	
Tratamiento concomitante con otro antipsicótico					
SI Nº visitas= 39	6 (15,4)				
NO Nº visitas= 444	74 (16,1)	0,909	(0,368-2,247)	0,836	
Tratamiento concomitante con antidepresivos					
SI Nº visitas= 74	11 (19,9)				
NO Nº visitas= 411	69 (16,8)	0,865	(0,434-1,727)	0,682	
Tratamiento concomitante con ansiolíticos					
SI Nº visitas= 32	9 (28,1)				
NO Nº visitas= 453	71 (15,7)	2,105	(0,935-4,738)	0,067	
Tratamiento concomitante con hipnóticos					
SI Nº visitas= 41	7 (17,1)				
NO Nº visitas= 444	73 (16,4)	1,046	(0,447-2,451)	0,917	
Tratamiento concomitante con antiepilépticos					
SI Nº visitas= 79	2 (2,5)				
NO Nº visitas= 406	78 (19,2)	0,109	(0,016-0,454)	<0,001	<0,001
Tratamiento concomitante con fármacos para TDHA					
SI Nº visitas= 150	29 (19,3)				
NO Nº visitas= 335	51 (15,2)	1,335	(0,807-2,207)	0,260	

Tabla 102 Estadios de desarrollo puberal y descenso de testosterona

Pacientes con descenso de testosterona		Varones (N= 263) n (%)	OR; IC 95%; P		Niñas (N= 73) n (%)	OR; IC 95%; P
Desarrollo puberal	Si (N= 133)	17 (12,8)	0,51; (0,26-0,98); 0,042	Si (N= 53)	20 (30,7)	2,42; (0,71-8,28); 0,122
	No (N= 130)	29 (22,3)		No (N= 20)	4 (20,0)	
		Varones (N= 110) n (%)	P		Niñas (N= 45) n (%)	P
Tanner: Desarrollo del vello púbico	Grado 1 (N= 12)	1 (8,3)	0,002	Grado 1 (N=6)	1 (16,7)	0,135
	Grado 2 (N= 26)	9 (34,6)		Grado 2 (N= 11)	3 (27,3)	
	Grado 3 (N= 29)	7 (24,1)		Grado 3 (N= 12)	5 (41,7)	
	Grado 4 (N= 32)	0		Grado 4 (N= 10)	5 (50,0)	
	Grado 5 (N=11)	0		Grado 5 (N= 6)	5 (83,3)	
		Varones (N= 125) n (%)	P			
Tanner: Desarrollo genital en el varón	Grado 1 (N= 15)	2 (13,3)	0,026			
	Grado 2 (N= 28)	8 (28,6)				
	Grado 3 (N= 35)	6 (17,1)				
	Grado 4 (N= 32)	11 (33,1)				
	Grado 5 (N= 15)	0				
					Niñas (N= 45) n (%)	P
Tanner: Desarrollo mamario en la mujer				Grado 1 (N= 2)	1 (50,0)	0,226
				Grado 2 (N= 10)	3 (30,0)	
				Grado 3 (N= 16)	5 (31,3)	
				Grado 4 (N= 11)	5 (45,5)	
				Grado 5 (N= 6)	5 (83,3)	

5.4.3.10.3 Dosis de AP y descenso de testosterona

En la Tabla 103, se muestra la dosis total y la dosis por mg/kg/día para cada uno de los AP prescritos durante el seguimiento.

Tabla 103 Dosis de AP y descenso de testosterona

	Descenso de testosterona	NO descenso de testosterona	P
Edad (años), media (DE)	11,9 (3,13)	12,3 (2,90)	0,518
Peso (kg), media (DE)	44,6 (15,8)	51,0 (16,4)	0,002
Dosis total (mg/día), media (DE)			
Aripiprazol	5,35 (6,39)	6,38 (12,89)	0,674
Clozapina	300 (-)	162,50 (17,67)	0,099
Olanzapina	6,42 (4,97)	8,52 (7,86)	0,514
Paliperidona	3,75 (2,03)	4,91 (3,20)	0,291
Quetiapina	125 (-)	91,50 (48,77)	0,014
Risperidona	1,09 (0,89)	3,42 (11,06)	0,276
Dosis (mg/kg/día), media (DE)			
Aripiprazol	0,11 (0,11)	0,10 (0,13)	0,716
Clozapina	4,74 (-)	2,42 (0,17)	0,058
Olanzapina	0,09 (0,06)	0,15 (0,12)	0,281
Paliperidona	0,06 (0,04)	0,08 (0,05)	0,463
Quetiapina	2,85 (-)	0,75 (0,80)	<0,001
Risperidona	0,02 (0,01)	0,07 (0,23)	0,283

En relación con el peso, los pacientes con descenso de testosterona presentaban pesos significativamente menores (44,6 vs. 51,0; P=0,002). Este hecho no se corroboró en el análisis del factor peso medido a través del IMC o Z-score, por lo que este hallazgo podría estar vinculado al hecho de que los pacientes con descenso de testosterona son pacientes de menor edad. En relación con la dosis sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas para quetiapina, el paciente en el que se objetivó descenso de testosterona recibía dosis de quetiapina significativamente mayores.

5.4.3.10.4 Descenso de testosterona relacionada con aripiprazol

La incidencia de descenso de testosterona relacionada con el tratamiento con aripiprazol fue de 26,7% (16/60 exposiciones). El 68,7% (11/16) fueron varones. La edad media de aparición de descenso de testosterona relacionada con el uso de aripiprazol fue de 11,4 años (DE 3,6) con un rango entre 3,6 y 17 años. La Tabla 104 muestra la

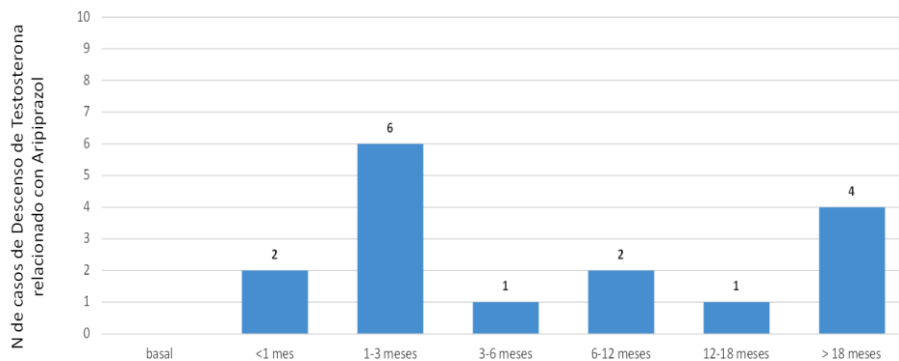
incidencia de descenso de testosterona relacionada con aripiprazol en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 104 Incidencia de descenso de testosterona relacionada con aripiprazol

Aripiprazol N=60 pacientes		N	Descenso de testosterona	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	45	11 (24,4)	1,545; (0,434-5,507); 0,516
	Femenino	15	5 (33,3)	
Antecedentes personales médicos	Si	31	7 (22,6)	0,648; (0,205-2,052); 0,563
	No	29	9 (31,0)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	7	1 (14,3)	0,422; (0,047-3,810); 0,663
	No	53	15 (28,3)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	4	1 (25,0)	0,911; (0,088-9,151); 0,938
	No	56	15 (26,8)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los 16 pacientes con descenso de testosterona por aripiprazol, 12 pacientes (75%) presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. En ningún caso, el descenso de testosterona motivó la suspensión del tratamiento con aripiprazol. Respecto al tratamiento concomitante, tres pacientes se encontraban en tratamiento concomitante con antidepresivos, dos con fármacos para el TDAH, uno con fármacos ansiolíticos, uno con fármacos antiepilépticos, y un paciente recibía concomitantemente tratamiento con ansiolítico y antidepresivo. La Figura 32 muestra el número de casos de descenso de testosterona en relación con el tiempo de tratamiento. El rango de los niveles alcanzados de testosterona total se situó entre 220 ng/dl y <10 ng/dl.

Figura 32 Nº de casos de disminución de testosterona relacionada con aripiprazol



5.4.3.10.5 Descenso de testosterona relacionada con olanzapina

La incidencia de descenso de testosterona relacionada con el tratamiento con olanzapina fue de 44,4% (4/9 exposiciones), tres varones y una niña. La edad media de aparición de descenso fue de 13,6 años (DE 0,9) con un rango entre 12 y 15 años. La Tabla 105 muestra la incidencia de descenso de testosterona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 105 Incidencia de descenso de testosterona relacionada con olanzapina

Olanzapina N=9 pacientes		N	Descenso de testosterona	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	7	3 (42,9)	1,330; (0,057-31,123); 0,858
	Femenino	2	1 (50,0)	
Antecedentes personales médicos	Si	4	2 (50,0)	1,500; (0,106-21,312); 0,764
	No	5	2 (40,0)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	1	0 (100)	0,500; (0,250-1,001); 0,343
	No	8	4 (50,0)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	0	-
	No	9	4 (44,4)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. De los cuatro pacientes con descenso de testosterona con olanzapina, ninguno presentó manifestaciones clínicas endocrinológicas durante el estudio. En ningún caso, el descenso de la testosterona motivó la suspensión del tratamiento con olanzapina. De los cuatro casos en que se detectó descenso de testosterona, tres pacientes lo presentaron durante el primer mes de tratamiento, y el último a los 47 meses. Un niño recibía ansiolíticos y antidepresivo, y otro paciente recibió fármacos para el TDAH. Un niño había recibido tratamiento previo con aripiprazol. El rango de testosterona total se situó entre 219 ng/dl y 9,9 ng/dl.

5.4.3.10.6 Descenso de testosterona relacionada con paliperidona

La incidencia de descenso de testosterona relacionada con el tratamiento con paliperidona fue de 31,3% (5/16 exposiciones), dos varones y tres niñas. La edad media de aparición de descenso fue de 14,2 años (DE 2,7) con un rango entre 11 y 18 años. La Tabla 106 muestra la incidencia de descenso de testosterona relacionada con

Paliperidona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 106 Incidencia de descenso de testosterona relacionada con paliperidona

Paliperidona N=16 pacientes		N	Descenso de testosterona	OR ;IC 95%; P
Sexo	Masculino	11	2 (18,2)	6,750; (0,640-71,174); 0,094
	Femenino	5	3 (60,0)	
Antecedentes personales médicos	Si	8	3 (37,5)	0,556; (0,065-4,755); 0,590
	No	8	2 (25,0)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	1	0 (100)	0,667; (0,466-1,005); 0,486
	No	15	5 (33,3)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	0	0	-
	No	16	5 (32,2)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. El 60% de exposiciones con descenso de testosterona por paliperidona (tres exposiciones) presentaron sintomatología clínica endocrinológica en el contexto del estudio. En ningún caso, el descenso de testosterona motivó la suspensión del tratamiento con paliperidona. El descenso de testosterona se presentó en dos pacientes durante los primeros 30 días desde el inicio del AP, uno entre el primer y el tercer mes de tratamiento con AP, y en dos casos en el cuarto mes de tratamiento.

Un paciente había recibido tratamiento previo con risperidona. Respecto a los tratamientos concomitantes, tres pacientes recibían fármacos para el TDAH y otro un segundo AP (aripiprazol) y ansiolíticos. El rango de los niveles de descenso de testosterona fue entre 93 ng/dl y 19 ng/dl. En cuatro pacientes los niveles bajos de testosterona se mantuvieron durante dos visitas consecutivas.

5.4.3.10.7 Descenso de testosterona relacionada con risperidona

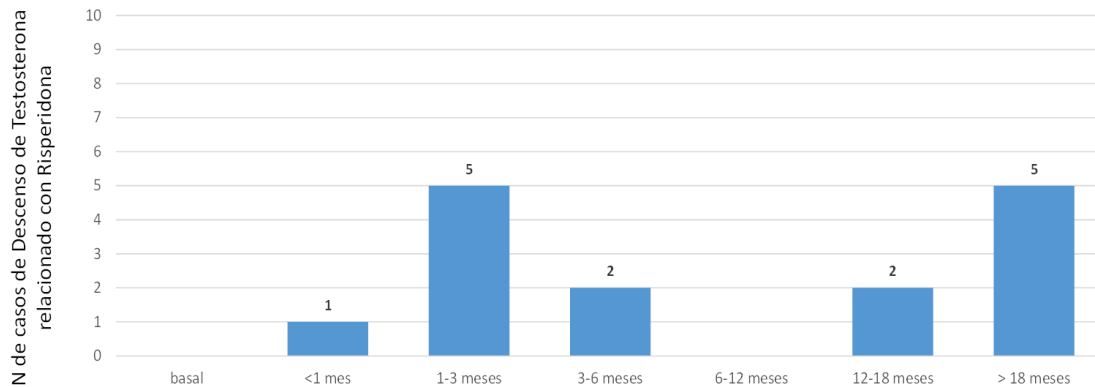
La incidencia de descenso de testosterona relacionada con el tratamiento con risperidona fue de 23,8% (15/63 exposiciones), ocho varones y siete niñas. La edad media de aparición de descenso fue de 11,4 años (DE 3,0) con un rango entre 5 y 16 años. La Tabla 107 muestra la incidencia de descenso de testosterona relacionada con risperidona en relación con el sexo, los antecedentes médicos y los antecedentes familiares endocrinológicos.

Tabla 107 Incidencia de descenso de testosterona relacionada con risperidona

Risperidona N=63 pacientes		N	Descenso de testosterona	OR; IC 95%; P
Sexo	Masculino	46	8 (17,4)	3,325; (0,971-11,382); 0,092
	Femenino	17	7 (41,2)	
Antecedentes personales médicos	Si	22	4 (18,2)	0,606; (0,168-2,191); 0,544
	No	41	11 (26,8)	
Antecedentes personales médicos endocrinológicos	Si	8	1 (12,5)	0,418; (0,047-3,706); 0,422
	No	55	14 (25,5)	
Antecedentes familiares endocrinológicos	Si	1	0	0,758; (0,659-1,087); 0,573
	No	62	15 (24,2)	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de estos factores basales. En el 53,3% de los casos (8/15) con descenso de testosterona, se asoció sintomatología clínica endocrina. En ningún caso, el descenso de testosterona motivó la suspensión del tratamiento con risperidona. La Figura 33 muestra el número de casos de descenso de testosterona con risperidona en relación con el tiempo de tratamiento.

Figura 33 Nº de casos de descenso de testosterona relacionada con risperidona



Un paciente había recibido tratamiento previo con aripiprazol. La mayoría de los pacientes (13/15), recibían tratamiento concomitante con otros psicofármacos (ocho con fármacos para el tratamiento de TDAH, tres con antidepresivos, uno con ansiolíticos e hipnóticos y otro con antiepilépticos). El rango de descenso de testosterona total fue entre 64 pg/dl y <10 pg/dl. En ocho pacientes, la elevación de testosterona se mantuvo al menos durante dos visitas consecutivas (seis meses).

6. DISCUSIÓN



Además de las limitaciones habituales en este tipo de estudios, como son el tamaño muestral, que puede condicionar la interpretación de los resultados obtenidos por la baja exposición de algunos AP en el registro, la patología psiquiátrica que hace que en algunos pacientes la evaluación de los eventos adversos sea deficiente, y la ausencia de visitas basales en algunos pacientes, particularmente cabe resaltar la limitación que supone la ausencia de controles paralelos sin tratamiento que obliga a referirse a valores normativos para valorar la anormalidad de los datos encontrados. Nuestros resultados ponen en evidencia la necesidad de contar con estudios observacionales rigurosos como lo es el registro SENTIA, y al mayor tiempo posible para comprobar si las obvias y muy prevalentes alteraciones endocrinas a corto plazo se reflejan en alteraciones clínicas relevantes.

Registro SENTIA y sujetos incluidos en el estudio

En primer lugar, conviene evaluar los niños que se encuentran incluidos en el registro SENTIA. Datos recientes de nuestro grupo muestran que la prescripción de AP en pacientes menores de 18 años vistos en la consulta de psiquiatría infantil del área VI de la comunidad de Madrid ha aumentado durante los últimos siete años (del 8,9% al 18,9%) (112). La mayoría de estos pacientes se encuentran incluidos en el registro SENTIA. La inclusión de nuevos pacientes al registro ha disminuido durante los últimos años debido a que actualmente solo se incluye en el registro pacientes *naïve*, aunque desde el punto de vista asistencial los pacientes que vienen remitidos con tratamiento AP, son también incluidos en el Programa de uso seguro de AP. Esta alta tasa de inclusión se considera una protección contra el sesgo de inclusión de los niños en el registro y es una garantía de la representatividad de la muestra.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron niños varones. Estos datos son similares a los resultados de varios estudios americanos y europeos, que muestran que la prescripción de AP es mayor en niños que en niñas (18,26,44,46,47,83,96,27,33,36–38,41–43). Baeza et al. (52), en un estudio español de 12 meses de seguimiento, encontraron una mayor proporción de niños en tratamiento AP. Estos hallazgos podrían ser explicados por Rescorla et al. (248), donde las niñas presentaban con mayor frecuencia trastornos de internalización (problemas afectivos,

problemas de ansiedad, y quejas somáticas), y los niños trastornos de externalización (problemas de conducta). Los niños experimentan más problemas con la ira, participan en conductas de alto riesgo y se suicidan con más frecuencia que las niñas (249,250). Merikangas et al. hallaron que las niñas tienen mayores índices de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, y los niños tienen mayores tasas de trastornos de conducta, mientras que hay una proporción igual de género para los trastornos por consumo de sustancias (251). Lopez-Soler encontró en un estudio en Murcia (España), porcentajes más elevados de alteraciones externalizantes y más bajas en internalizantes en varones entre 6-12 años (252). Los resultados de la ENSE 2011/12, muestran que los trastornos de salud mental como el trastorno de conducta y la hiperactividad en la población infantil son más comunes en niños que en niñas (3,0% en niños, 1,4% en niñas) (21).

La edad modula las características clínicas de los trastornos mentales y estos surgen en un momento u otro del ciclo vital dependiendo de los factores que interactúen en cada individuo. En nuestro estudio la edad de los niños y adolescentes incluidos fue similar a la edad de los pacientes incluidos en otros estudios internacionales. Un estudio publicado recientemente que comparó el uso de AP en niños y adolescentes en cinco países (Dinamarca, Alemania, Holanda, Reino Unido y EUA) entre los años 2005 y 2012, mostró que la edad de mayor prescripción de AP fue entre 15-19 años en cuatro de cinco países. Sin embargo, en la cohorte de Holanda, la prevalencia de uso fue mayor en los niños entre 10 y 14 años (253). En nuestro estudio, el rango de edad de la mayoría de los pacientes que se encontraba en tratamiento AP fue entre 8-18 años (86,8%). En este grupo de edad, los problemas de conducta alcanzan su punto máximo, surgiendo trastornos afectivos severos y trastornos psicóticos (254). Por otra parte, otros estudios han encontrado picos en la prescripción de AP entre los 7 -12 años, 10 -19 años, 10-14 años y 14-20 años (28,32,48,49).

Antipsicóticos más prescritos y sus indicaciones de uso

En nuestro estudio, los AP fueron prescritos mayoritariamente en TDAH (35,9%), el trastorno de comportamiento no especificado (34,4%) y el trastorno del espectro autista (TEA) (25%) (ver Tabla 21). Nuestros datos difieren de trabajos españoles como el de Baeza et al. (52), donde los diagnósticos en los que fueron prescritos los AP

mayoritariamente fueron desórdenes del espectro de la esquizofrenia (30,2%), trastorno de conducta disruptiva (18,9%), trastorno afectivo bipolar (14,3%), trastornos depresivos (12,8%) y trastorno de conducta alimentaria (11,7%). Sin embargo, nuestros datos coinciden con los de diferentes estudios que muestran que la mayoría de las indicaciones de uso de AP en niños y adolescentes fueron TDAH, trastornos de conducta, trastornos oposicionistas, trastorno generalizado del desarrollo, depresión, tics, esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar y trastornos de ansiedad (29,37,39,52,84–88,90–92,255,256).

Los AP más frecuentemente prescritos en nuestro estudio fueron ASG como risperidona, aripiprazol y paliperidona (Tabla 19). En el estudio de Baeza et al., el AP más prescrito fue la risperidona (52). En otros estudios internacionales realizados por Sheifes et al. (90), Bachman et al. (36), Murphy et al. y Doey et al. (91), encontraron a la risperidona como el ASG más prescrito. Garfield et al., en un estudio sobre el uso de medicamentos psicotrópicos en niños pre-escolares del programa *Medicaid* en 36 estados en EUA, encontró que la risperidona fue el AP más prescrito (257). Kalverdijk et al. en un estudio donde compararon el uso de AP en niños y adolescentes de cinco países europeos, encontraron a la risperidona como el más utilizado en todos los países, con la excepción de Dinamarca, donde la quetiapina fue el AP más utilizado en el año 2012. El uso del aripiprazol aumentó progresivamente durante el período del estudio hasta llegar a posicionarse dentro de los cinco AP más utilizados en 2012 (253), lo que es acorde con otros estudios que han mostrado que el uso de aripiprazol se ha incrementado en los últimos años (85).

El cambio de tratamiento AP por otro AP fue frecuente en nuestro estudio. 28 pacientes presentaron más de una exposición consecutiva a AP. Linton et al., evaluaron de manera retrospectiva los cambios de tratamiento AP en niños y adolescentes hospitalizados, encontrando frecuentemente el cambio de un AP por otro (31/139 pacientes) (258). Las razones del cambio de AP son diversas, la más común es la falta de eficacia, y otras menos frecuentes son los eventos adversos y la secuelas cardiometabólicas (259).

Los resultados de nuestro estudio muestran un alto porcentaje de uso *off label* de AP (76,4%) acorde con los resultados publicados en la literatura. En nuestro estudio, la mayoría de las prescripciones no se relacionaron con el diagnóstico de esquizofrenia. Carton et al, en su estudio describieron que un 93,2% de prescripciones de AP en niños y adolescentes fueron *Off-label* (102). Estos datos están relacionados con los datos publicados a nivel mundial que muestran un continuo incremento de uso *Off label* tanto en Norteamérica como en Europa. De 1996 a 2011, hubo un incremento de 3,8 veces en el uso *Off label* de APG y ASG, y adicionalmente hubo un incremento de 18,1 veces de los ASG prescritos en pacientes menores de 18 años en Norteamérica (39). Rani et al., hallaron que el *uso off label* de AP en niños y adolescentes entre 7 y 12 años se triplicó entre 1992 y 2005 en atención primaria en el Reino Unido, y la prescripción de ASG se incrementó 60 veces entre 1994 y 2005 (48). El *uso off label* de medicamentos en niños y adolescentes, es un frecuente e importante problema de prescripción en psiquiatría infantil y de adolescentes, en pediatría y en atención primaria (260,261). Sharma et al. (262), hacen una interesante reflexión sobre el uso *off label* en la población pediátrica. Ellos argumentan que los profesionales tienen la responsabilidad de prescribir los tratamientos más seguros para sus pacientes. En niños y adolescentes, la elección terapéutica puede ser:

- La elección de un medicamento con la indicación clínica aprobada
- La elección de un medicamento sin la indicación clínica aprobada
- La elección de un tratamiento no farmacológico
- La no elección de un tratamiento

El propósito del uso *off label* debe ser beneficiar al paciente con un tratamiento que sea el más adecuado para él, teniendo en cuenta las alternativas terapéuticas disponibles y encontrando una elección individualizada del tratamiento. Los médicos utilizan su juicio para determinar este uso. Como tal, el uso *off label* no implica un uso impropio, ilegal, contraindicado o de investigación. La toma de decisiones terapéuticas debe estar basada en la evidencia científica y en el equilibrio de los riesgos y los beneficios para cada paciente (262). A la vista de los resultados obtenidos, es preocupante que los medicamentos no hayan sido especialmente desarrollados para necesidades médicas

para las cuales fueran útiles por parte del prescriptor. Es de esperar que las iniciativas regulatorias ayuden a solventar este tema.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes en el estudio fue de $16,3 \pm 15,7$ meses, con una mediana de 11,1 meses (rango entre 0,9 meses y 5,6 años). Los diferentes estudios en la literatura reportan tiempos de seguimiento de uso de AP que varían entre 2 meses y 11 años (263). Sin embargo, no son estudios con un seguimiento específico de seguridad como lo es el registro SENTIA (235).

Fármacos concomitantes y otros tratamientos

Los fármacos concomitantes al tratamiento AP más utilizados en nuestro estudio fueron los fármacos para el tratamiento del TDAH, los antidepresivos y los antiepilépticos (ver Tabla 23). El uso concomitante de medicamentos para el tratamiento del TDAH y ASG, es común en niños con TDAH. En niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH se les prescribe frecuentemente los ASG para el control de síntomas de comportamiento del TDAH o trastornos psiquiátricos comórbidos (264). Bali et al., hallaron en su estudio que el 3,9% los niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH, recibían de forma concomitante fármacos estimulantes de acción prolongada y ASG durante al menos 14 días. El mismo autor concluyó que el uso concomitante de AP junto con fármacos estimulantes de larga duración podría mejorar el manejo del TDAH y sus síntomas comórbidos (265). Olfson et al., encontraron que en niños entre uno a seis años y entre siete y doce años fue más frecuente el uso concomitante de AP y psicoestimulantes (58,7% y 68,7%, respectivamente)(35).

Varias organizaciones internacionales como la Academia Americana de psiquiatría del niño y del adolescente (en inglés: *American Academy of Child & Adolescent Psychiatry - AACAP-*) y el proyecto de Algoritmo de Medicación para Niños de Texas (en inglés: *Texas Children's Medication Algorithm Project -CMAP-*) avalan el uso de la terapia combinada para tratar el TDAH y las comorbilidades coexistentes. Sin embargo, la evidencia científica aún es limitada para apoyar tal uso (265,266). Respecto al uso concomitante de AP y antidepresivos, los datos de los diferentes estudios muestran un significativo incremento de uso en los últimos años (267–269), llegando a ser una práctica común en

diferentes contextos clínicos (270–275). Datos de EUA muestran que el 59,1% de los adultos jóvenes presentan el uso concomitante de AP y antidepresivos. Esta fue la co-prescripción de psicofármacos más común (35). Liu et al. encontraron que la asociación entre antidepresivos y ASG (específicamente sertralina y risperidona) eran la combinación más utilizada en la población pediátrica de *Medicaid* (97). En general, varios estudios de utilización de psicofármacos en población pediátrica y adolescente, han encontrado frecuente la co-prescripción de AP y antidepresivos en diferentes indicaciones clínicas (89,96,99). Respecto al uso concomitante de AP y fármacos antiepilépticos, Munshi et al. encontraron que a pesar de que algunos fármacos antiepilépticos mejoraban el comportamiento agresivo en niños, la evidencia aún era escasa. En trastorno afectivo bipolar, los datos de ensayos controlados no fueron concluyentes (276).

En el presente estudio, llama la atención que casi el 42% de los pacientes no recibía tratamiento no farmacológico (psicólogo, logopeda, psicopedagogo, psicomotricista, terapia ocupacional, hospital de día y musicoterapia). El informe sobre la salud mental de niños y adolescentes del año 2009 expone la situación española de atención a la infancia con patología psiquiátrica (15). La Declaración Europea de Salud Mental señala la importancia de proveer y ofrecer cuidados específicos para niños y adolescentes y exhorta a ofrecer apoyo e intervenciones específicas para cada etapa de la vida de las personas en situación de riesgo, en particular para el cuidado y la educación de los niños, los jóvenes y los ancianos. En el Plan de Acciones de Salud Mental de la Declaración se reconoce como prioridad, la promoción de la salud mental y la prevención y el tratamiento de niños y adolescentes debido a su vulnerabilidad y necesidades especiales (277).

En el año 1985, se propuso desde el informe de la Comisión Ministerial para la reforma psiquiátrica, la creación de un programa específico de atención a la infancia y adolescencia con problemas de salud mental en el Informe de la Comisión Ministerial para la Reforma Psiquiátrica (278) que se plasma en el documento general y recomendaciones para la reforma psiquiátrica y la atención a la salud Mental y la Ley General de Sanidad de 1986 (279). Esta Ley, en el artículo 20 señalaba que “la Salud

Mental en la Infancia es de especial relevancia y precisa de una atención específica y continua”. A partir de su promulgación, cada comunidad autónoma fue creando diferentes recursos para la atención a los problemas de salud mental de la población infantil y juvenil. Sin embargo, se carece de programas específicos bien desarrollados para grupos especialmente vulnerables como son los niños y adolescentes (280). Los equipos multidisciplinares son la estructura básica del modelo de atención comunitaria y, como señala la estrategia (280), deberían existir equipos especializados multidisciplinares dirigidos a la salud mental de niños y adolescentes; sin embargo, en la mayoría de las comunidades autónomas españolas el número de profesionales es muy inferior al recomendado (281,282). Estos equipos multidisciplinares deberían estar constituidos por psiquiatras infantiles, psicólogos clínicos infanto-juveniles, enfermeras, trabajadores sociales y logopedas. Como lo sugiere Biederman et al. “ Es esencial hacer un cuidadoso diagnóstico diferencial, valorar los factores psiquiátricos, sociales, cognoscitivos, educativos y médico-neurológicos que puedan contribuir a la presentación clínica de la enfermedad en el niño, y considerar el uso de la farmacoterapia como parte de un plan terapéutico más amplio que comprende también todos los aspectos de la vida del paciente. Por tanto, la farmacoterapia ha de estar integrada en este plan terapéutico como coadyuvante de la psicoterapia individual, la terapia familiar, las intervenciones educativas, las intervenciones sobre la conducta y el cuidadoso tratamiento médico y no ser utilizada como una alternativa a todas estas otras intervenciones” (283). Nuestros resultados sugieren que existe una infrautilización de los tratamientos no farmacológicos, ya que casi la mitad de los pacientes que reciben tratamiento AP no refieren el uso de tratamiento no farmacológico.

Alteraciones endocrinas asociadas al uso de antipsicóticos

Nuestro estudio muestra la alta prevalencia de alteraciones analíticas endocrinas asociadas al uso de AP, además de la alta prevalencia de más de una alteración analítica endocrina durante todo el período de seguimiento. Se han publicado diversos estudios y revisiones sistemáticas sobre las alteraciones endocrinas asociadas al uso de AP en niños y adolescentes con diferentes indicaciones clínicas. Los efectos adversos endocrinos mayoritariamente citados son los debidos al efecto antagonista de los

receptores dopaminérgicos que incrementan la concentración de prolactina (284) y este incremento produce las subsecuentes alteraciones endocrinas secundarias. En nuestro estudio, las alteraciones en los parámetros analíticos durante el tratamiento AP se hallaron en el 92% de los pacientes, principalmente hiperprolactinemia (45,3%), niveles altos de T3 (43%) y niveles de testosterona baja (30,5%). En 74 (62,7%) pacientes, los parámetros endocrinos anormales fueron acompañados por manifestaciones endocrinas y metabólicas. El 9,3% de los pacientes fueron remitidos a endocrinología pediátrica. Las alteraciones en los parámetros analítico-endocrinos fueron por tanto muy frecuentes en niños que recibían tratamiento AP. No existen muchos estudios detallados de práctica clínica real en pediatría como lo es el registro SENTIA, que reporten la asociación de uso de AP y las alteraciones endocrinas, fuera de los resultados de los ensayos clínicos y algunos estudios observacionales.

Hiperprolactinemia asociada al uso de antipsicóticos

En nuestro estudio, aproximadamente el 45% de los pacientes en tratamiento con AP presentaron hiperprolactinemia en alguna determinación. No hubo ningún adenoma durante el estudio. Los datos publicados de incidencia de hiperprolactinemia producida por AP en población pediátrica con pimozida, risperidona, olanzapina y quetiapina fueron 80%, 62%, 31% y 12% respectivamente (202), y estos datos se asemejan a los hallados en nuestro estudio. En la literatura reportan que más del 70% de los niños y adolescentes desarrollarán hiperprolactinemia y más del 30% la mantendrán después de un año de uso continuado de AP (202,285). Este es un evento adverso frecuente, descrito ampliamente en las fichas técnicas de los fármacos AP y en la literatura científica publicada del uso de los AP en la población infantil. Este porcentaje es muy superior al hallado por Jerrell et al. en un estudio retrospectivo que comparaba la incidencia de eventos adversos sexuales y reproductivos a quienes fue prescrito uno de los ASG o APG. El porcentaje de hiperprolactinemia que fue hallado en este estudio fue de menos del 1%. Los autores infirieron con este hallazgo que no se realizaba el seguimiento analítico oportuno para monitorizar el desarrollo de hiperprolactinemia en ninguno de los grupos estudiados (286). La hiperprolactinemia es un efecto potencial de los medicamentos AP, y esta puede afectar de manera adversa el desarrollo corporal de

los pacientes jóvenes (105). Los medicamentos APG y ASG, elevan los niveles prolactina sérica a través de la inhibición de la acción de los receptores D2 dopaminérgicos en el sistema tuberoinfundibular del hipotálamo, donde la secreción de prolactina está regulada. Específicamente la dopamina como neurotransmisor, actúa como principal factor inhibidor en la glándula hipofisaria en las neuronas dopaminérgicas de los núcleos arqueados y periventricular del hipotálamo, a través del sistema venoso hipofisario (287–289). La dopamina estimula los receptores D2 localizados en la superficie de las células hipofisarias lactotrofas y provoca una supresión tónica sobre la secreción de prolactina. Por otra parte, la serotonina estimula la liberación de prolactina (288,290,291), y sus antagonistas reducen su concentración (292). Ambos receptores de serotonina (5HT_{2A} y 5HT_{2C}) están involucrados en la liberación de prolactina y agonistas de estos receptores incrementan la secreción de esta hormona (293). Adicionalmente, neuropéptidos tales como la hormona liberadora de tirotropina, oxitocina, péptido intestinal vasoactivo, y el péptido histidina-metionina, los cuales están bajo el control de la serotonina, promueven la secreción de prolactina.

En nuestro estudio, la edad media de aparición de hiperprolactinemia relacionada con el uso de AP fue de 12,8 años (DE 3,1) con una mediana de 13 años y un rango entre 5 y 18 años. La edad media de inclusión en el estudio fue de 11,9 años (3,04). Estos resultados van acordes con lo reportado en la literatura donde los niños post-puberales y adolescentes son más propensos a desarrollar hiperprolactinemia con tratamiento AP, y una de las hipótesis es que pueden experimentar una disminución de los receptores de dopamina relacionada con la edad (294,295).

Respecto al género, los resultados no mostraron diferencias significativas respecto a la incidencia de hiperprolactinemia relacionada con el tratamiento AP en varones (45,8%) y niñas (40,6%) ($P=0,684$). Varios estudios publicados han descrito una mayor incidencia de hiperprolactinemia en varones (296), otros más en niñas (202,285,297–300), y otros no han encontrado diferencias significativas entre ambos géneros (301). Masi et al. postulan que las niñas postpuberales y en tratamiento con AP pueden tener más predisposición a presentar hiperprolactinemia, debido al estímulo estrogénico (153). Estos hallazgos podrían apoyar a los encontrados en nuestro estudio que mostraban el

mayor porcentaje de hiperprolactinemia en adolescentes niñas con desarrollo post-puberal y una tendencia a presentar la alteración en estadios de mayor maduración sexual. Sin embargo, Margari et al.(302) y Jerrell et al.(286), describieron que los niños en estadios puberales y postpuberales en tratamiento con risperidona eran los que más presentaban hiperprolactinemia.

En cuanto a los niveles alcanzados, en nuestro estudio se han encontrado que las niñas presentaron niveles de prolactina más altos que los niños durante el tratamiento AP. Los datos publicados han mostrado niveles de prolactina más altos en niñas (303). En pacientes adultos con esquizofrenia, se encontró que las pacientes mujeres presentaban mayores elevaciones de prolactina después del inicio del tratamiento AP, a pesar de recibir dosis más bajas de este (304). Curiosamente, la variabilidad de la respuesta de los pacientes también fue más alta en mujeres que en varones. Drutys et al. en una revisión sistemática sobre eventos adversos relacionados con prolactina en pacientes pediátricos en tratamiento con AP, han encontrado que las niñas en tratamiento con risperidona y quetiapina presentan niveles más altos de prolactina comparado con varones. Sin embargo, una tendencia opuesta fue observada en los pacientes tratados con paliperidona (303).

En nuestro estudio, el 17,5% de los pacientes con hiperprolactinemia presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica directamente relacionada con la hiperprolactinemia. Ruan et al. describió una incidencia similar a la de nuestro estudio (16% vs. 17,5%, respectivamente) de eventos adversos relacionados con la prolactina en pacientes pediátricos tratados con risperidona (305). Roke et al. hallaron una incidencia de 4,8% en eventos adversos relacionados con la prolactina, tales como ginecomastia, galactorrea, menstruaciones irregulares y disfunción sexual (202). Otros autores han reportado la poca o casi nula repercusión clínica de la hiperprolactinemia en los pacientes pediátricos (204,306,307). Algunos reportan que no hay correlación entre la hiperprolactinemia y eventos adversos relacionados con el desarrollo sexual y el crecimiento durante el seguimiento (206). La razón de esta baja incidencia respecto a los pacientes adultos podría ser explicada por la discrepancia en los métodos de detección de eventos adversos en los diferentes estudios, reportes espontáneos por

parte de los mismos niños y adolescentes vs. el uso de cuestionarios estandarizados en los estudios con adultos.

Además del método, la edad de desarrollo sexual juega un papel importante. La hiperprolactinemia puede ser asintomática en los niños prepuberales (232). Otro punto para considerar es que los adultos presentan síntomas psicóticos, mientras que los niños presentan patologías psiquiátricas distintas como el trastorno del espectro autista o el trastorno del comportamiento (202), que por sus dificultades de comunicación puede dificultar la detección de reacciones adversas. En nuestro estudio utilizamos la escala SMURF (308), que es una escala específica y validada para la recolección de eventos adversos en la población pediátrica.

Típicamente, la hiperprolactinemia asociada a AP comienza a los pocos días del inicio del tratamiento, persiste durante el tratamiento y desaparece gradualmente después de suspender el tratamiento AP, lo que refleja la tasa de eliminación de reservas de los agentes lipofílicos implicados en la hiperprolactinemia (274,307). Duval et al. encontraron que los niveles de prolactina se incrementaron en promedio después de tres semanas de tratamiento con risperidona (297). Roke et al. hallaron que el aumento de los niveles de prolactina es dosis dependiente y ocurrió en las primeras cuatro a ocho semanas de tratamiento (202). En nuestro estudio observamos que los niveles de hiperprolactinemia fueron altos durante todo el seguimiento del estudio, con picos más altos al mes, a los 24 y a los 48 meses de tratamiento en los pacientes *naïve* y *no naïve*. Findling et al. hallaron que los niveles séricos de prolactina en niños y adolescentes tratados con risperidona por un largo período de tiempo tendía a subir y presentaba un pico al inicio del tratamiento y luego disminuía a valores dentro o muy cerca a los rangos normales (311). Erickson et al., en un estudio sobre el uso de risperidona en pacientes con trastorno generalizado del desarrollo, hallaron que el 28% de los niños presentaron niveles de prolactina dos veces por encima del límite de la normalidad, y ninguno presentó signos clínicos de hiperprolactinemia durante las diez semanas de seguimiento (312). Migliardi et al. sugieren que el incremento de la prolactina relacionada con el uso de AP puede que no sea estable en el tiempo, teniendo un pico probablemente entre el primer y el tercer mes de tratamiento, y posteriormente un descenso progresivo (307).

Este descenso progresivo no ha sido hallado en todos los estudios, y particularmente en aquellos donde se usan dosis altas de AP y que incluyen individuos post-puberales (301). Por lo tanto, la probabilidad de una elevación sostenida de los niveles de prolactina puede depender de la dosis de mantenimiento AP y el grado de elevación de los niveles de prolactina (es decir, si los niveles de prolactina son extremadamente altos, los niveles pueden no normalizarse, a menos que los pacientes más sensibles abandonen el tratamiento debido a los efectos secundarios relacionados con la prolactina)(301,313). Esto es apoyado por datos que sugieren que la elevación de la prolactina puede persistir períodos de hasta uno o dos años en pacientes tratados con risperidona (202,314).

Respecto a la dosis de AP, hemos hallado en nuestro estudio que, para olanzapina y quetiapina, en las visitas en la que se objetivó hiperprolactinemia la dosis media kg /día fue significativamente mayor. Estos hallazgos son acordes a los publicados en la literatura, respecto a que dosis más altas de olanzapina, causan más elevación de prolactina y más eventos adversos relacionados con la prolactina comparado con dosis bajas (315). Respecto a la quetiapina, los datos reportados señalan que más que un efecto hiperprolactinéxico tiene un efecto neutro (203), aunque Roke et al. señalan que las altas dosis de AP son un factor de riesgo para el desarrollo de hiperprolactinemia en niños y adolescentes (202).

Nuestros resultados muestran que, los pacientes en tratamiento con risperidona y paliperidona fueron los que más presentaron hiperprolactinemia. La risperidona y su 9-hidroximetabolito paliperidona son considerados los ASG que con mayor frecuencia provocan hiperprolactinemia, con niveles incluso superiores a los del haloperidol (316). Además del mecanismo de acción sobre los receptores D2 anteriormente descrito, otro mecanismo relacionado con la hiperprolactinemia sería la baja liposolubilidad de la risperidona y paliperidona, la cual favorecería su baja capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, prolongando así el tiempo de permanencia fuera de la misma y, por lo tanto, el tiempo de actividad en la vía tuberoinfundibular (299,317).

En varios estudios realizados en pacientes pediátricos con diferentes patologías psiquiátricas han mostrado que la incidencia de hiperprolactinemia con el uso de

risperidona es considerablemente mayor. La edad media de aparición de hiperprolactinemia con risperidona fue similar a la de nuestro estudio. En nuestro estudio, el 48,7% de los casos con hiperprolactinemia con risperidona, se asoció a sintomatología clínica endocrina. Roke et al. hallaron que la ginecomastia y los trastornos menstruales fueron reportados con el uso de risperidona (202). En nuestro estudio el rango de los valores de prolactina en pacientes en tratamiento con risperidona en varones fue entre 17,8 ng/ml y 87,9 ng/ml y el rango para niñas fue entre 31,2 ng/ml y 123,7 ng/ml. Estos valores fueron ligeramente superiores en otras series (318).

Respecto al tratamiento concomitante asociado a risperidona, en nuestro estudio hemos encontrado varios grupos psicofarmacológicos. Lo reportado en la literatura señala que el uso concomitante de tratamiento antidepresivo y de estabilizadores del ánimo han sido reportados como factores de riesgo para desarrollar hiperprolactinemia (286). Dado que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, el mecanismo por el cual produce la hiperprolactinemia es similar (319–321).

En un estudio que comparó los efectos farmacocinéticos de paliperidona y risperidona se describieron incrementos similares en los niveles de prolactina. Savitz et al. hallaron en un estudio realizado para evaluar la seguridad a largo plazo del uso de paliperidona en adolescentes con esquizofrenia que el 56% de los pacientes tratados, presentaron hiperprolactinemia y el 9,3% de los pacientes presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento AP (322), comparado con el 61,5% de pacientes en nuestra serie. Sin embargo, en este estudio solo un paciente presentó galactorrea severa y discontinuó el tratamiento. En nuestro estudio observamos una mayor incidencia de hiperprolactinemia relacionada con este AP, lo cual podría ser explicado por la mayor edad de los pacientes en el grupo de paliperidona y la predisposición a tener más hiperprolactinemia, a pesar de su similitud en su mecanismo de acción con la risperidona. Estudios clínicos realizados en adultos no han reportado diferencias en los niveles de prolactina entre risperidona y paliperidona (298).

En nuestro estudio el rango de los valores de prolactina en pacientes en tratamiento con paliperidona en varones fue entre 18,5 ng/ml y 63,4 ng/ml y en niñas fue entre 37,8 ng/ml y 101,4 ng/ml. A pesar de la alta ocurrencia de hiperprolactinemia con este fármaco, los valores no alcanzaron los niveles observados en neoplasias hipofisarias ni con otros AP como risperidona (323).

En nuestro estudio el 6,7% de los pacientes en tratamiento con aripiprazol presentaron hiperprolactinemia. Existen casos reportados en la literatura de hiperprolactinemia con galactorrea asociados con el uso de aripiprazol (324). Saraf et al. en un caso reportado de una mujer que desarrolló hiperprolactinemia mientras se encontraba en tratamiento con aripiprazol, postuló que el aripiprazol podría tener propiedades de antagonismo dopaminérgico en altas dosis como actividad agonista parcial D2 que pudiera ser relacionada con la dosis (325). Sin embargo, existen casos reportados de hiperprolactinemia con dosis bajas de aripiprazol (326). Este hecho podría ser explicado que en ausencia de un antagonista D2 competitivo (otro AP) y la presencia de dopamina (el agonista natural), el aripiprazol también podría actuar como un antagonista funcional a dosis más bajas y así elevar los niveles de prolactina. El aripiprazol tiende a disminuir los niveles de prolactina, incluso por debajo del valor inicial cuando se utiliza como único fármaco como explicaré en profundidad posteriormente (327). El aripiprazol actúa como un agonista parcial de los receptores D2 cuando se usa de manera concomitante, y puede ayudar a revertir la hiperprolactinemia producida por otros AP como la risperidona (328–330).

La incidencia de hiperprolactinemia con el uso de olanzapina en nuestro estudio fue 33,3% (3/9 pacientes). Maloney et al., reportaron que los adolescentes tenían más predisposición para desarrollar hiperprolactinemia (55%) asociada al uso de olanzapina. Wudarsky et al. reportaron elevaciones de prolactina por encima de lo normal para la edad y género en siete de cada diez niños tratados con olanzapina (331).

La incidencia de hiperprolactinemia con quetiapina en nuestro estudio fue de 16,7%. La quetiapina es un ASG con una muy baja propensión para inducir hiperprolactinemia en las dosis estándar y terapéuticamente recomendadas. Esta propiedad de la quetiapina

se debe a la menor ocupación de los receptores dopaminérgicos D2 sobre las células lactotróficas de la parte anterior de la glándula pituitaria, en comparación con la ocupación del núcleo estriado de receptores dopaminérgicos D2 (332). Sin embargo, hay casos reportados del incremento de la prolactina sin manifestaciones clínicas como galactorrea y/o amenorrea por quetiapina (333,334). En un caso la hiperprolactinemia se relacionó con la dosis del AP (335). Gupta et al. reportaron un caso de galactorrea producida por quetiapina en una paciente mujer, pero la paciente tomaba venlafaxina como tratamiento concomitante, antidepresivo que también afecta el sistema dopaminérgico (336). Woo Jin et al. reportaron un caso de galactorrea con niveles de prolactina dentro de límites normales en una niña de origen afroamericano después de la administración de quetiapina (337). Buhagiar y Cassar reportaron una galactorrea relacionada con la dosis de quetiapina en un paciente adolescente (338). Aunque en nuestro estudio el número de exposiciones a quetiapina es bajo (sólo nueve), llama la atención la incidencia de hiperprolactinemia con este AP y su asociación a varios tratamientos concomitantes psicofarmacológicos.

La polimedicación con más de un ASG y con otros medicamentos psicotrópicos es común (sobre un tercio en muestras de EUA)(50,93). Varios estudios en adultos asocian la polimedicación de AP con hiperprolactinemia (339–341). En nuestro estudio encontramos pacientes con hiperprolactinemia con las siguientes asociaciones de AP: aripiprazol/olanzapina, aripiprazol/quetiapina y aripiprazol/paliperidona. El uso de aripiprazol asociado a otro AP se ha utilizado como estrategia terapéutica en casos de hiperprolactinemia, con la subsecuente disminución de la prolactina (342). El aripiprazol actúa como un agonista parcial en los receptores D2 reduciendo los niveles de prolactina, motivo por el cual los resultados de nuestro estudio llaman la atención. Este AP tiene una alta afinidad por el receptor D2 que otros AP no presentan (343). Debido a su mecanismo único, el aripiprazol actúa como un antagonista funcional o agonista funcional en los receptores D2, dependiendo del nivel de dopamina en el entorno inmediato, es decir, actúa como un agonista en un estado de bajos niveles de dopamina y antagonista en un estado de altos niveles de dopamina (344). Con respecto a la olanzapina (345) y a la quetiapina (338,346,347), aunque no son los AP que más

frecuentemente producen hiperprolactinemia, se han descrito casos de esta alteración con su uso.

Con respecto a la paliperidona, es conocido el efecto de incremento de los niveles de prolactina en niños y adolescentes, pero no existen datos sobre la asociación con aripiprazol y la consecuente hiperprolactinemia. Qiao Y. et al. en un estudio realizado en adultos que iniciaban tratamiento con paliperidona por cuatro semanas y luego eran aleatorizados a tratamiento concomitante con aripiprazol o sin tratamiento, encontraron que a la octava semana los niveles de prolactina eran más bajos que en el grupo control (348).

Kucka et al. en un estudio *in vitro* encontraron que la paliperidona tiene acciones hiperprolactinémicas duales en las células lactotrofas: preservando el acoplamiento de la actividad eléctrica espontánea y la secreción de prolactina en presencia de dopamina e inhibiendo la actividad intrínseca del receptor de dopamina en ausencia de dopamina, lo cual conduce a un aumento de la señalización y secreción de calcio, y por ende de prolactina. Por el contrario, aripiprazol actúa sobre la secreción de prolactina atenuando, pero no aboliendo, el acoplamiento de secreción de calcio (349). Lo que podemos concluir, sobre la terapia concomitante de aripiprazol y paliperidona es que a pesar del efecto hipoprolactinémico del aripiprazol, el efecto hiperprolactinémico de la paliperidona persistió en el tiempo. Los hallazgos en nuestro estudio son acordes a los resultados de Montgomery et al., donde la polimedicación con AP fue asociada con hiperprolactinemia incluso con AP que tenían bajo impacto en los niveles de prolactina, tales como quetiapina u olanzapina (339).

Las consecuencias producidas por la hiperprolactinemia producida por AP en pacientes adultos son ampliamente descritas en la literatura. Montejo et al, ponen de manifiesto que es un problema real, muchas veces infravalorado y que tiene consecuencias conocidas sobre la salud global y la calidad de vida del paciente. En los adultos, la hiperprolactinemia se asocia con consecuencias sobre el organismo a corto, medio y largo plazo, siendo muchas las incógnitas acerca de sus efectos, asociado todo lo anterior a la pérdida de adherencia al tratamiento. Los efectos más inmediatos ocurren

sobre la función gonadal y sexual y sobre la mama, tanto en niñas como en varones. Las consecuencias a largo plazo vienen en buena medida condicionadas por el mantenimiento de estos efectos en el tiempo, pero también probablemente como consecuencia de otros efectos pleiotrópicos directos de la prolactina en diferentes órganos y tejidos (350). El efecto silente sobre el que hay mayores evidencias es el riesgo de fractura de cadera asociado a osteoporosis por hiperprolactinemia (351). Correll et al. (352) plantean que la hiperprolactinemia inducida por AP puede tener varios efectos en niños y adolescentes:

- Un efecto directo sobre el hipotálamo para suprimir la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina y, en consecuencia, la secreción de la LH y la FSH de la hipófisis, lo que lleva al hipogonadismo (amenorrea, bajo nivel de estrógenos en las niñas y bajo nivel de testosterona en los varones).
- Un efecto sobre la glándula mamaria para estimular su crecimiento y la producción de leche, particularmente en las niñas.
- Posible acción directa sobre el sistema nervioso para producir disfunción eréctil.
- Posible acción sobre la glándula suprarrenal para estimular la secreción de andrógenos suprarrenales (dehidroepiandrosterona y androstenediona).
- Posible retraso en la maduración puberal.

Además, se ha observado una disminución en el volumen de la densidad mineral ósea en la zona ultradistal del radio y la columna lumbar (353). Después de ajustar por edad, maduración sexual, IMC y niveles de prolactina sérica, Byerly et al. hallaron que se correlacionaba inversamente con la masa ósea (354).

Como lo hemos visto anteriormente, la hiperprolactinemia es un efecto adverso prevalente con el uso de AP en niños y adolescentes. Todas las consecuencias enunciadas anteriormente tienen un efecto a corto, medio y largo plazo que afectará la salud y la calidad de vida de los niños y los adolescentes, por tanto, es necesario además de tratar eficazmente la patología psiquiátrica, optimizar los cuidados en salud a medio y largo plazo, para prevenir enfermedades crónicas y mejorar la longevidad y calidad de vida de las personas que sufren enfermedades mentales.

Hipoprolactinemia asociada al uso de antipsicóticos

Los datos de hipoprolactinemia hallados en nuestro estudio son acordes con los datos en la literatura. Como habíamos explicado anteriormente, el aripiprazol es un agonista parcial dopaminérgico cuya principal acción es en los receptores D2 y HT1A. Su efecto agonista dopaminérgico explica la reducción de los niveles de prolactina sérica. Fármacos AP como la risperidona y el haloperidol son primariamente antagonistas D2 y comúnmente tienen el efecto contrario, incrementan los niveles de prolactina (285,355). Sin embargo, cuando un AP como risperidona o haloperidol se administran de manera concomitante con aripiprazol, los niveles de prolactina caen hasta valores normales (356). Safer et al. en un estudio que tenía como objetivo documentar la reducción de prolactina sérica producida por el tratamiento con aripiprazol en niños y adolescentes, encontró que después del tratamiento con aripiprazol, el 60% de niños presentaron niveles por debajo del límite normal de prolactina, comparado con el 30% al 32% de adolescentes. Los pacientes de este estudio tratados con aripiprazol exhibieron una tasa siete veces mayor de niveles séricos de prolactina por debajo de los límites normales (60% frente a 8%) que los niños no medicados (209). Keck et al. hallaron que el aripiprazol reducía los niveles séricos de prolactina por debajo de los niveles del brazo de placebo (357). Estas cifras son mucho mayores que los hallados en nuestro estudio.

Los datos de nuestro estudio muestran que la edad media de aparición de la hipoprolactinemia relacionada con el uso de AP fue de 11,8 años y los resultados del análisis univariante y multivariante mostraron que la aparición de hipoprolactinemia se asoció con los pacientes menores de 12 años, lo cual explicaría la susceptibilidad de los niños a presentar más hipoprolactinemia que los adolescentes. La incidencia de hipoprolactinemia relacionada con el tratamiento AP fue significativamente mayor en varones y particularmente en tratamiento con aripiprazol. Este hallazgo podría ser explicado por la predisposición de las adolescentes niñas a tener niveles de prolactina basales más altos que los adolescentes varones (315,331,358). Sin embargo, en nuestro estudio, en las niñas prepuberales la incidencia de hipoprolactinemia fue mayor respecto a las que ya se encontraban en estadio puberal, aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas y además se observó una tendencia a mayor

hipoprolactinemia en pacientes con estadios de menor maduración sexual. Un factor que puede explicar la alteración de la secreción de prolactina pueden ser los esteroides sexuales, particularmente los estrógenos los cuales afectan directa e indirectamente la síntesis pituitaria de la prolactina y la respuesta de la prolactina a varios estímulos, además de que en las niñas puberales ya se encuentra activo este mecanismo fisiológico (359).

Un 3,3% de los pacientes con hipoprolactinemia presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica a lo largo del estudio y el 50% de las exposiciones con aripiprazol presentaron alguna manifestación clínica endocrinológica durante el estudio. Los diferentes estudios publicados actualmente en la literatura de uso de aripiprazol en niños y adolescentes no reportan manifestaciones clínicas endocrinológicas con esta alteración. Las concentraciones séricas de prolactina se incrementan modestamente durante la pubertad en las niñas, pero permanece estable en los niños. El papel que tiene la prolactina durante la pubertad es poco conocido. La prolactina es esencial para la supervivencia de la especie humana, debido a que es responsable de la producción de leche durante el embarazo y la lactancia. Funciones biológicas adicionales de la prolactina incluyen efectos reproductivos y metabólicos, desarrollo de la glándula mamaria, síntesis de melanina y comportamiento parental (360). Además, recientemente se ha descrito que niveles bajos de prolactina en varones pueden provocar alteraciones en la reproducción, la sexualidad, el metabolismo y la salud psicosocial (361). Sin embargo, los efectos de la hipoprolactinemia en niños y adolescentes son poco conocidos, siendo necesaria la realización de estudios específicos para caracterizar las consecuencias del descenso de prolactina hasta niveles por debajo de los límites normales en niños y adolescentes (209).

El momento de la aparición de la hipoprolactinemia en nuestro estudio fue 261 días \pm 240 con un rango de entre 29 y 1140 días. Está descrito que la respuesta de la prolactina al aripiprazol aparece dentro de la primera semana de tratamiento (362), y con el tratamiento prolongado hay una tendencia a que los niveles séricos de prolactina disminuyan aún más. Dos de los pacientes que presentaron hipoprolactinemia recibían tratamiento con paliperidona y los otros seis con risperidona. Sogawa et al. en su estudio

sobre hipoprolactinemia asociada con aripiprazol, hallaron que los pacientes que estaban en tratamiento en monoterapia con aripiprazol presentaban niveles más bajos de prolactina que los pacientes que lo recibían en combinación con otro AP (363). Esto demostraría que esta alteración puede aparecer también con aripiprazol en combinación con otros AP. Byerly et al., en un estudio clínico que tenía como objetivo observar los efectos sobre los niveles de prolactina en pacientes adultos con esquizofrenia durante el cambio de risperidona u olanzapina a aripiprazol, describieron la disminución de los niveles de prolactina por debajo de la línea de base en todos los grupos de tratamiento, en varones y mujeres durante el cambio a aripiprazol (364).

En el análisis univariante de nuestro estudio, la obesidad definida como IMC >85 se asoció significativamente con la aparición de hipoprolactinemia. Estos resultados concuerdan con los hallados por Chirico V. et al. en un estudio sobre la asociación de prolactina con el estatus inflamatorio y los parámetros metabólicos. Ellos hallaron que los niveles de prolactina fueron más bajos en los pacientes obesos que en los controles y concluye que la prolactina es un marcador pronóstico para niños obesos y un factor predictivo para progresión a síndrome metabólico (365).

En las visitas de nuestro estudio en las que se objetivó hipoprolactinemia, la dosis media (kg /día) de aripiprazol fue significativamente mayor. Estos datos son acordes a lo publicado previamente donde se ha observado que con el incremento de la dosis de aripiprazol hay una disminución de los niveles séricos de prolactina (117,366,367).

No existen datos en niños y adolescentes sobre el rol del tratamiento psicofarmacológico concomitante en la aparición de la hipoprolactinemia con aripiprazol. Respecto a ello sólo podemos afirmar que, en nuestro estudio era esperable que ninguno de los psicofármacos concomitantes produjera hipoprolactinemia. En los pacientes que presentaron hipoprolactinemia relacionada con el tratamiento con aripiprazol, los rangos de los niveles de prolactina se situaron entre 0,3 ng/ml y 2,2 ng/ml. Safer et al. hallaron que en datos de niños tratados con aripiprazol de 11 ensayos clínicos pediátricos la media de los niveles séricos de prolactina fue de 1,7-2,1 ng/ml. Del total de tratados, el 59,7% tenían niveles séricos de prolactina por debajo de 2ng/ml

(209). Es necesario profundizar en el efecto que tienen los niveles bajos de prolactina sobre el cerebro y el desarrollo físico en niños y adolescentes, por tanto, es imperativo realizar más estudios sobre este hecho (197).

Alteraciones tiroideas asociadas al uso de antipsicóticos

De forma menos esperada, nuestros resultados muestran elevada incidencia de alteraciones en las hormonas tiroideas (ver Tabla 39). Esto pudiera estar relacionado, en parte, con tratamientos concomitantes. Varios medicamentos psicotrópicos pueden alterar la función tiroidea, usualmente disminuyendo la circulación de las hormonas tiroideas, frecuentemente anticipado por incrementos en la TSH circulante (368). Los efectos de los ASG sobre las hormonas tiroideas pueden ser centrales o periféricos. El bloqueo del receptor D2 de dopamina puede incrementar la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) que estimula los niveles de la hormona estimuladora de la tiroides (369).

Entre los datos que existen actualmente sobre alteraciones tiroideas por AP, destaca el efecto de la quetiapina sobre la función tiroidea. Aunque el mecanismo de este efecto es desconocido, la quetiapina ha mostrado que disminuye la tiroxina total sérica (352). La quetiapina es la más asociada a hipotiroidismo, especialmente en pacientes previamente tratados con yodo radioactivo. Resultados de ensayos clínicos han mostrado que alrededor del 0,4% (10/2386) de los pacientes tratados con quetiapina presentaron elevaciones de TSH, seis de los cuales requirieron suplementación hormonal (370). La tiroxina y la hormona estimulante de la tiroides generalmente permanecen en rangos normales en pacientes pediátricos, sugiriendo que los sujetos permanecen eutiroides. En nuestro estudio sólo uno de seis niños (16,7%) en tratamiento con quetiapina, presentó aumento de la TSH y dos (33,3%) aumento de T3 (ver Tabla 39).

En un estudio doble ciego prospectivo, en un grupo de 30 pacientes esquizofrénicos en tratamiento con quetiapina, risperidona y flufenazina, se evidenció una disminución significativa en niveles T4 después de seis semanas de tratamiento en el grupo con quetiapina, mientras que los pacientes con risperidona y flufenazina no presentaron

cambios en los niveles de las hormonas tiroideas (371). En nuestro estudio no observamos alteraciones en la T4 en los pacientes en tratamiento con quetiapina, en línea con la idea establecida de que los pacientes permanecen eutiroideos durante este tratamiento (352).

En un estudio realizado en pacientes adultos con trastornos mentales severos en países nórdicos, se encontró alteraciones en la T4 con olanzapina no asociadas con alteraciones en la TSH (372). En nuestro estudio el 22,2% (2/9) de los pacientes en tratamiento con olanzapina presentaron alteraciones en la TSH, el 44,4% (4/9) presentaron aumento de T3 y ninguno presentó alteraciones en la T4.

Se han descrito muy pocos casos en la literatura que asocian alteraciones tiroideas y aripiprazol (373). En nuestro estudio el 5% (3/60) presentaron aumento de TSH, 41,7% (25/60) alteraciones en la T3 y ninguno en la T4. Se ha descrito que la pimozida reduce los niveles elevados de TSH en pacientes con hipotiroidismo primario (374). En nuestro estudio, la alteración tiroidea fue el aumento de T3. En relación con la risperidona y paliperidona, en la literatura no hay asociación entre estos AP y alteraciones tiroideas.

Un hallazgo de nuestro estudio fue que el uso concomitante de AP con fármacos antiepilépticos se asoció significativamente con alteraciones tiroideas. Uno de los fármacos antiepilépticos con esta asociación fue el ácido valproico. Los datos que reportan la alteración de la función tiroidea en los pacientes epilépticos tratados con ácido valproico son controvertidos. Algunos han mostrado aumento, otros disminución y otros niveles normales en las hormonas tiroideas (375–377). La mayoría de los estudios que han descrito este efecto son estudios transversales (369). El mecanismo por el cual el ácido valproico puede causar hipotiroidismo subclínico no es del todo claro. Se ha reportado que pacientes tratados de manera crónica con ácido valproico presentan déficits secundarios de zinc y selenio. La glándula tiroides tiene un grupo de selenoproteínas incluyendo la glutatión peroxidasa, la 5 deionidasa, la tioredoxina reductasa que son importantes en las síntesis de las hormonas tiroideas. La deficiencia nutricional de selenio ha sido reportada como causa de hipotiroidismo y la patofisiología sugerida es una mala función de la 5 deionidasa humana. Es posible que el déficit de zinc

y selenio contribuyan a la aparición de hipotiroidismo subclínico en pacientes en tratamiento con ácido valproico (378).

Mikatti et al. identificaron la edad como factor de riesgo para la aparición de alteraciones tiroideas en tratamiento con ácido valproico. Un factor de riesgo que es compatible con los datos hallados en nuestro estudio en donde los niños menores en tratamiento con AP presentaron más alteraciones tiroideas (TSH y T3). De los resultados respecto al género, este autor no encontró asociaciones con el incremento de riesgo para hipotiroidismo subclínico. En nuestro estudio las alteraciones de la TSH relacionada con el tratamiento AP fueron significativamente mayor en niñas que en varones. Este hecho podría estar relacionado con los cambios significativos en los niveles de las hormonas sexuales y las estructuras ováricas observados en ratas hembras en tratamiento con valproato (379). Isojarvi JI. et al. no hallaron alteraciones en la función tiroidea en un estudio transversal controlado en 21 pacientes epilépticos en tratamiento con ácido valproico (380), así como tampoco Verroti et al. en un estudio con niños tratados con ácido valproico (381). Ericsson et al. encontraron que los niveles de T3 y T4 estaban incrementados en los pacientes en tratamiento crónico con ácido valproico comparado con los pacientes tratados con otros antiepilépticos (377). Mikati MA. et al. hallaron que 36 de 143 pacientes en tratamiento con ácido valproico presentaron niveles de TSH > 5 m IU/l; diez de los 36 pacientes tenían niveles bajos FT4; y nueve de estos 36 pacientes, los autores consideraron que presentaban hipotiroidismo subclínico dado los altos valores de TSH (378).

En nuestro estudio, en ningún caso los niveles de TSH fueron superiores de 10 μ IU/ml. Sin embargo, los pacientes que presentaban tratamiento concomitante con ácido valproico tenían un aumento en los niveles de la TSH (aripiprazol, olanzapina, paliperidona). Verroti et al postularon que la significación clínica de este incremento es incierta, pero parece ser una respuesta compensatoria en algunos de los pacientes (381). Aunque el ácido valproico puede provocar algunas anormalidades en los niveles de las hormonas tiroideas circulantes, estas alteraciones no parecen tener implicaciones clínicas al menos a corto plazo.

Con respecto a los medicamentos para el tratamiento del TDAH y su relación con alteraciones con las hormonas tiroideas, algunos estudios han indicado que el metilfenidato y la atomoxetina pueden ejercer un efecto sobre la función tiroidea. Cuando metilfenidato se administró de forma aguda a ratas en un estudio controlado, los niveles séricos de T3 y T4 disminuyeron significativamente y TSH aumentó. Estos cambios fueron revertidos después de que el medicamento fue discontinuado (382). Bekeret A. et al. halló una disminución leve en la T4 total y en la libre en niños tratados con metilfenidato (383).

Las benzodiazepinas pueden interferir con la captación de I131 en ambas direcciones. Este efecto no parece interferir con los parámetros de la función tiroidea (369) Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina pueden alterar los niveles de T4 y TSH sin tener implicaciones clínicas importantes en la función tiroidea. Mientras los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden disminuir los niveles de T4, los fármacos no inhibidores selectivos cambiarían los niveles de T4 y TSH en ambas direcciones (369). Un punto para considerar en este contexto es que las alteraciones en la función tiroidea pueden representar una respuesta adaptativa a la enfermedad aguda en lugar de una verdadera enfermedad tiroidea. Por tanto, la interpretación de las pruebas tiroideas debe realizarse con cautela, dada la frecuente resolución espontánea de la alteración analítica.

En nuestro estudio llama la atención el gran porcentaje de alteraciones de la T3. Si bien la T3 es la hormona biológicamente activa, gran parte de ella deriva de la deiodación de la T4 dentro de las células diana haciendo que la T4 sea la hormona tiroidea circulante principal. Esta prueba tiene un uso muy limitado en la evaluación de la sospecha de enfermedades tiroideas, y sólo debe medirse en los pacientes en los que se sospecha hipertiroidismo con supresión de la TSH plasmática, pero T4 libre normal en plasma.

En conclusión, los ASG, pueden de acuerdo con el perfil de antagonismo dopaminérgico, interferir moderadamente con la respuesta de la TSH a la TRH sin provocar mayores alteraciones en la función tiroidea a nivel clínico. Cabe resaltar y como lo hemos descrito

previamente que, la medicación concomitante (antiepilépticos, hipnóticos, antidepresivos, medicación para el TDAH) puede jugar un rol en las alteraciones tiroideas, aunque estas no sean clínicamente relevantes. La monitorización de la función tiroidea solo debe realizarse en pacientes predispuestos a desarrollar anomalías tiroideas y, como ocurre con los APG, en aquellos que presentan niveles elevados de prolactina en sangre.

Alteraciones en la gonadotropinas y hormonas sexuales asociadas al uso de antipsicóticos

Respecto a las gonadotropinas y a los esteroides sexuales, la valoración funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (HHG) es fundamental para estudiar las alteraciones evolutivas de la pubertad. La quiescencia gonadotrófica de la niñez implica que estudiar basalmente este eje no sea productivo en la prepubertad, salvo que se sospeche una activación prematura del mismo (384).

La acción biológica de las gonadotropinas tiene lugar en el ovario y en el testículo (385). La principal acción de la FSH en la gónada femenina es la estimulación de la maduración del folículo. Los estadios iniciales del folículo se producen en ausencia de FSH, pero éste no es capaz de madurar completamente sin la presencia de FSH para dar lugar a la ovulación. La elevación fisiológica y el descenso de la concentración de FSH durante el desarrollo folicular tienen un papel fundamental en la selección del folículo que dará lugar a la ovulación en respuesta a la LH. La FSH actúa también en las células de la granulosa ovárica estimulando la actividad aromatasasa que convertirá los andrógenos en estrógenos (386). En el testículo inmaduro, la FSH se requiere para iniciar la espermatogénesis al unirse a sus receptores en las células de Sertoli.

La acción principal de la LH es estimular la ovulación y la esteroidogénesis en las células tecaes ováricas y en las células de Leydig testiculares. De manera fisiológica, durante los primeros dos años de vida, los niveles plasmáticos de LH y FSH aumentan de forma intermitente a valores de los adultos y ocasionalmente más altos, pero luego permanecen bajos hasta la pubertad. Los niveles séricos de FSH son mayores que los niveles de LH en niños y niñas prepuberales (387). En nuestro estudio encontramos una

asociación significativa entre la edad menor de 12 años y los niveles de FSH por debajo de la normalidad. Además, en relación con el desarrollo puberal observamos que los pacientes prepuberales presentaban una incidencia mayor de descenso de FSH, siendo estas diferencias significativas tanto para varones como para niñas. Sobre los efectos de aripiprazol, olanzapina, levomepromazina y paliperidona sobre el eje HHG, son escasos los datos publicados en niños. Konarzewska B. et al., en un estudio sobre el efecto de la risperidona y la olanzapina sobre las hormonas sexuales en varones adultos con esquizofrenia, halló que los niveles de FSH fueron significativamente menores en los pacientes en tratamiento con risperidona respecto a los tratados con olanzapina. Sin embargo, Kaneda et al. en un estudio prospectivo en pacientes adultos con esquizofrenia, encontraron que las hormonas del eje HHG se mantuvieron sin cambios después del tratamiento con risperidona, independientemente de sus efectos prolactogénicos. Una explicación para este hecho por parte de los autores es que el grado de hiperprolactinemia encontrado en este estudio puede haber sido insuficiente para causar hipogonadismo (388).

Un hecho que ha sido estudiado es que la prolactina inhibe la liberación de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el hipotálamo. Por tanto, niveles altos de prolactina disminuyen los niveles de estrógenos en niñas y niveles de testosterona en varones, con marcada variabilidad individual en los niveles de prolactina causando hipofunción gonadal (389,390). Sin embargo, Roke et al., en un estudio que tenía como objetivo estudiar el efecto que la hiperprolactinemia inducida por AP tenía en la LH, FSH, inhibina B y en la pubertad en jóvenes con trastorno del espectro autista, no hallaron diferencias entre grupos para la LH, FSH, inhibina B o estadios de Tanner. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes que presentaban hiperprolactinemia y alteración hormonal del eje no fue mayoritaria por lo que muy probablemente existe un efecto directo por parte del AP en el eje HHG (391).

Respecto a las alteraciones de la 17 beta-estradiol obtenidas en nuestro estudio, llama la atención que el aumento de 17 beta estradiol fue mayoritariamente en niños en estadio puberal. En la mujer, el estradiol es secretado principalmente (90%) por el ovario; una pequeña fracción de estradiol circulante surge de la conversión

extraglandular de testosterona y androstenediona. En el hombre, aproximadamente el 75% del estradiol es derivado de la aromatización de testosterona e (indirectamente) androstenediona, y el 25 % de la secreción testicular (355).

Los niveles plasmáticos de estradiol son bajos en estadios prepuberales. Niveles de estrona crecen tempranamente y alcanzan un nivel *plateau* durante la pubertad media. En todas las etapas de la pubertad, los niños tienen concentraciones más altas de estrona que el estradiol, y los niveles de ambos estrógenos son más bajos que los que se miden en las niñas en etapas similares. Existe una correlación significativa entre la velocidad máxima de crecimiento y el aumento en la concentración de estradiol; el aumento es más temprano en las niñas que en los niños, pero los niveles de estradiol bioactivo son equivalentes a la velocidad máxima de crecimiento (392,393). Los niveles más altos de estrógenos en las niñas pueden ser un factor importante en los niveles más avanzados de maduración esquelética en las niñas en comparación con los niños y pueden desempeñar un papel en su inicio más temprano de la maduración sexual. A nivel mamario, los estrógenos causan desarrollo de los tejidos del estroma mamario, el crecimiento del sistema ductal y el depósito de la grasa mamario. Los lóbulos y los alvéolos de la mama se desarrollan en cierta medida bajo la influencia de estrógenos solos, pero es la progesterona y la prolactina las que causan el crecimiento determinante y la función de estas estructuras. Durante la etapa prepuberal, se hallan niveles altos de estradiol en niñas más que en niños (394–396).

Los testículos secretan solo una pequeña fracción de estrógenos en circulación (es decir, 15% de estradiol y 5% de estrona), el resto de estrógenos en varones se deriva de la aromatización extraglandular de testosterona y androstenediona a estradiol y estrona (397). Por lo tanto, cualquier causa de exceso de estrógenos por sobreproducción a la aromatización periférica de andrógenos puede iniciar la cascada del desarrollo mamario que es el inicio de la aparición de la ginecomastia. Algunos fármacos pueden aumentar el efecto de los estrógenos por varios mecanismos:

- Poseen propiedades intrínsecas similares a los estrógenos.
- Aumentan la producción endógena de estrógenos.

- Proporcionan un exceso de un precursor de estrógeno (por ejemplo, testosterona o androstenediona) que puede ser aromatizado para estrógeno.

Estudios publicados en adultos sobre la relación de AP y las hormonas sexuales han mostrado que los AP no producen alteraciones en los niveles de estrógenos (388). Sin embargo, los resultados obtenidos podrían mostrar que existe un efecto directo del AP sobre la síntesis de estrógenos en niños. El efecto a largo plazo del aumento de los niveles de 17 Beta estradiol en niños es poco conocido. En ratones, la exposición a estradiol provocó una capacitación prematura del esperma en el epidídimo caudal, lo cual pudiera estar relacionado con la disminución de la viabilidad espermática en el tracto reproductivo de la mujer (398). La exposición crónica de ratas a 3-benzoato estradiol ha reportado efectos significativos sobre el epidídimo, testículo, vesícula seminal y próstata. Los efectos reportados además incluyen una disminución en el peso de los órganos sexuales, alteración en la espermatogénesis y número reducido de células germinales secundario a un incremento en la apoptosis de estas células (399).

La 17 OH progesterona es un esteroide C-21 principalmente producido de progesterona en la corteza adrenal. En varones sanos este es adicionalmente sintetizado como un precursor de testosterona en los testículos. En niñas sanas la 17 OH progesterona es producida en pequeñas cantidades como precursor de estradiol en el ovario. La 17 OH progesterona es también un producto intermediario en la síntesis de otros esteroides cortico- adrenales como el cortisol y la aldosterona. En el organismo podemos distinguir tres fuentes fundamentales de hormonas sexuales androgénicas: secreción testicular, secreción suprarrenal y conversión periférica. En el caso de secreción suprarrenal, ésta se encarga de producir el 90% de DHEA y menos del 1% de testosterona. Desde el punto de vista cuantitativo, el andrógeno más importante es la testosterona. Las células testiculares de Leydig sintetizan más del 95% y el resto es producido por las suprarrenales (400).

Los andrógenos se originan a partir de progesterona y pregnenolona, y requiere la 17- α -hidroxilación. Esto no ocurre en la zona glomerulosa. La mayor producción de andrógenos es por la conversión de la 17- α -hidroxipregnenolona al compuesto de 19 carbonos DHEA y su conjugado DHEA sulfato. La androstenediona se produce a partir de

la 17- α -hidroxiprogesterona por la 17-20 desmolasa y en menor medida a partir de DHEA. La androstenediona puede convertirse en testosterona. Esta síntesis contribuye a la androgenicidad no por su actividad intrínseca, sino por la conversión periférica a andrógenos más poderosos (testosterona y dihidrotestosterona). Aunque la DHEA y el sulfato de DHEA se secretan en mayores cantidades, la secreción de androstenediona es más importante, pues su conversión periférica a testosterona es más rápida. Los andrógenos suprarrenales contribuyen al desarrollo fisiológico del vello púbico y axilar durante la pubertad normal (355). Los resultados de nuestro estudio podrían estar relacionados con este hecho y por tanto el hallazgo de los niveles elevados y disminuidos de 17 OH progesterona y su relación con la testosterona podría estar relacionado con el desarrollo puberal.

La testosterona es responsable de los caracteres sexuales masculinos. Durante la vida fetal, los testículos son estimulados por la GnRH de la placenta para producir moderadas cantidades de testosterona durante todo el período del desarrollo fetal y durante 10 o más semanas después del nacimiento; a partir de entonces, esencialmente no hay producción de testosterona hasta alrededor de los 10 a 13 años. Posteriormente, la producción de testosterona aumenta rápidamente bajo el estímulo de las hormonas gonadotrópicas al inicio de la pubertad y dura la mayor parte del resto de la vida (355). Los hallazgos de nuestro estudio muestran niveles altos de testosterona durante la pubertad y niveles bajos en estadios prepuberales, lo que podría relacionarse con la fisiología normal.

Estudios de seguridad del uso de antipsicóticos en niños y adolescentes

Existen desafíos específicos para evaluar la seguridad de los medicamentos en los niños. El seguimiento a largo plazo es necesario para observar los efectos en múltiples etapas de desarrollo. Los niños y adolescentes toman medicamentos con menos frecuencia que los adultos, y la medición y evaluación de eventos adversos requiere de grandes bases de datos. Se requieren estudios especialmente diseñados con datos del mundo real y datos clínicos de seguimiento a largo plazo que puedan ser más eficientes para detectar eventos adversos de latencia prolongada en niños con enfermedades crónicas (401). Actualmente, existen varios registros que buscan recoger datos de eficacia y de

seguridad por parte de los profesionales de la salud del uso de AP en la población pediátrica y adolescente. Algunos ejemplos en Europa son: un estudio francés prospectivo naturalístico multicéntrico de eventos adversos en niños y adolescentes *naïve* a tratamiento AP (siglas en francés: *ETAPE*) financiado por la Agencia Nacional Francesa de Seguridad de medicamentos y productos de salud (402), un estudio alemán de seguimiento prospectivo (fase IIIB) sobre el uso *off label* de AP y antidepresivos apoyado por el Instituto Federal Alemán de Medicamentos y Productos Sanitarios (403), y SENTIA que es un registro español dentro del programa de uso seguro de AP en niños y adolescentes (235).

El presente estudio recoge los datos de la vida real. El término “*Real World Data*” ha sido definido por la *International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) como: los datos usados para tomar decisiones sobre medicamentos o procedimientos médicos que se recogen fuera de los ensayos clínicos aleatorizados. Aunque los ensayos clínicos aleatorizados siguen siendo el método de referencia “*Gold standard*”, factores tales como la heterogeneidad en la respuesta al fármaco en la vida real, la falta de adherencia a los tratamientos, o el uso de estos tratamientos en pacientes diferentes de los que participaron en el proceso de investigación previo a la autorización, limitan la generalización de resultados a partir ensayos clínicos aleatorizados (404). En nuestro caso la evidencia derivada de los ensayos clínicos es escasa y los aspectos concernientes de seguridad son muy sensibles para esta población. Una importante oportunidad que ofrecen los estudios de vida real es la posibilidad de integrar la investigación clínica con la práctica médica, haciendo que cada acto médico sirva para generar nuevo conocimiento y que dicho conocimiento, no sólo sirva para generar resultados generalizables, sino para ayudar a los médicos a tratar mejor a sus pacientes individuales, mediante herramientas de ayuda a la toma de decisiones. A partir de los datos de la vida real podemos obtener resultados clínicos en una población diversa que refleja el rango y la distribución de los pacientes observados en la práctica clínica.

Sobre la evaluación y monitorización de los eventos adversos relacionados con AP en la población pediátrica, Correll sugiere que estas actividades sean proactivas, con una visita basal y visitas de seguimiento a intervalos establecidos (105).

Específicamente sobre la monitorización de las alteraciones endocrinas como la hiperprolactinemia, las recomendaciones no sugieren la monitorización de rutina de la prolactina a menos que aparezcan reacciones adversas de tipo sexual o reproductivo (170). El funcionamiento sexual necesita ser preguntado activamente durante las visitas de seguimiento, pero la detección es menos sensible en los niños pre-púberes y en los adolescentes que no son sexualmente activos. De Hert et al. respecto a la monitorización de las reacciones adversas a nivel endocrino, proponen la evaluación regular de la menstruación, galactorrea, ginecomastia (en niños), funcionamiento sexual y desarrollo puberal en pacientes recibiendo tratamiento AP (163). Si alguna de estas alteraciones aparece relacionada de manera temporal, entonces debería chequearse los niveles de prolactina. Si los niveles séricos de prolactina están por encima de los valores normales, hay que indagar si la paciente mujer está tomando anticoncepción hormonal y realizarle una prueba de embarazo para descartarle, dado que ambos pueden elevar los niveles de prolactina. Adicionalmente, hay que realizar niveles de TSH y creatinina sérica (para descartar hipotiroidismo y fallo renal, los cuales pueden también elevar la prolactina) (146). Respecto a otra alteración endocrina como las alteraciones tiroideas, sugiere que pacientes que estén recibiendo quetiapina deberían someterse a pruebas de función tiroidea al inicio, a los tres meses y al año, con mediciones adicionales cada tres meses si la TSH es elevada. Además no se precisaría tratamiento con tiroxina, a menos que la TSH sérica se eleve por encima del rango normal (163).

Según la guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia, la valoración diagnóstica debería incluir una analítica de sangre y orina con parámetros como la función tiroidea, renal y hepática, glucemia, perfil lipídico, así como test de abuso de drogas (238). Esta no contempla la realización del perfil hormonal de prolactina ni de hormonas sexuales durante el seguimiento. Menard et al. en el estudio *ETAPE* incluyen dentro de su programa de seguimiento específico a nivel endocrino, la analítica de prolactina y hormonas tiroideas Adicionalmente incluyen la

valoración del estadio del desarrollo sexual aunque sin la evaluación de las hormonas sexuales (402).

La guía del NICE (en inglés: *National Institute for Health and Clinical Excellence*) sobre el uso de AP en niños y adultos jóvenes (con psicosis y esquizofrenia) indica que de manera basal y en las posteriores visitas de seguimiento se debe monitorizar la prolactina, aunque ningún otro parámetro endocrino es indicado (405). Pringsheim et al. de la Alianza Canadiense para la monitorización de la efectividad y seguridad de antipsicóticos en niños (en inglés: *Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) Guideline Project*), sugieren que la monitorización de la prolactina y la TSH se debe realizar en situaciones específicas (233). Gothefors et al. en la guía clínica sueca para la prevención y manejo del riesgo metabólico en pacientes con trastornos psiquiátricos severos propone la monitorización de la prolactina y las hormonas tiroideas, pero no plantea la periodicidad de los controles, ni controles específicos en las hormonas sexuales ni del estadio puberal (406).

En el consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por AP no hay una recomendación específica para niños y adolescentes, sin embargo, recomienda la determinación sistemática de niveles de prolactina, en todos los pacientes con tratamiento AP de forma rutinaria y continuada, basalmente y a los 3 meses del inicio del tratamiento. En los casos en que se detecte hiperprolactinemia (bien sea asintomática o bien aparezcan síntomas-signos indicativos de hiperprolactinemia) se recomienda el seguimiento periódico de los niveles séricos, dependiendo de la gravedad de la HPRL (317). Este consenso resalta que los niños son una población sensible a las consecuencias de la hipoprolactinemia.

En el registro SENTIA, el seguimiento de los parámetros endocrinos que incluyen la prolactina, las hormonas tiroideas y las hormonas sexuales se realiza a nivel basal (cuando es posible), al mes, tres meses, seis meses y cada seis meses del inicio del tratamiento. Los datos han mostrado que las alteraciones en los parámetros analíticos son muy frecuentes en los niños y adolescentes durante el seguimiento del estudio con los AP más usados como la risperidona, el aripiprazol y la paliperidona.

Relevancia de las alteraciones endocrinas observadas

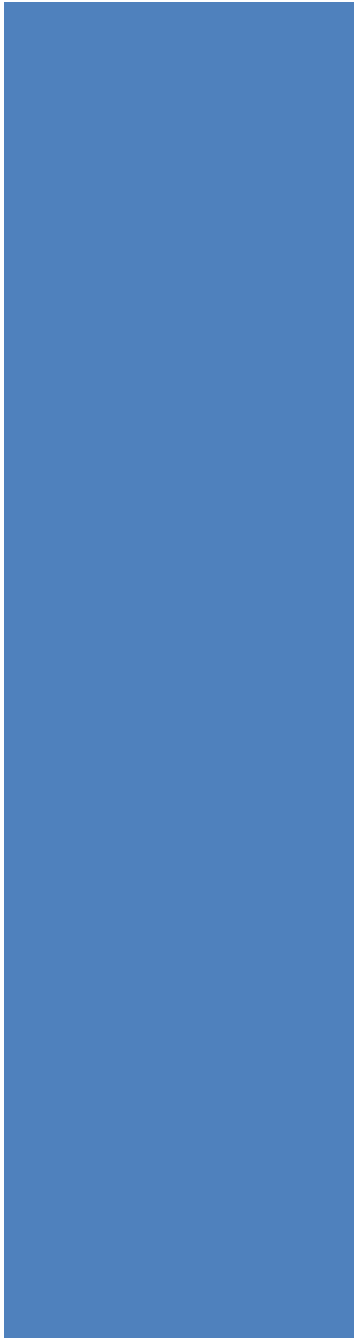
El uso de AP ofrece beneficios reales en la vida de los niños y adolescentes que presentan trastornos psiquiátricos y han sido una gran opción para el tratamiento farmacológico de diferentes patologías que se presentan en la infancia y la adolescencia.

Los resultados de nuestro trabajo han mostrado que, a corto plazo, las alteraciones en los parámetros analíticos no han tenido relevancia clínica. Sin embargo, las consecuencias a largo plazo siguen siendo desconocidas. Por tanto, el seguimiento de esta población para monitorizar las posibles consecuencias clínicas de estas alteraciones en el tiempo es necesario. Debe existir un control adecuado del trastorno psiquiátrico y se debe minimizar el riesgo de alteraciones en el desarrollo.

Con los resultados obtenidos y dada la alta prevalencia de alteraciones endocrinas en nuestro estudio, es imperante resaltar la importancia de un adecuado seguimiento del perfil de seguridad de los AP en la población infanto-juvenil como lo es el programa de uso seguro de AP en niños y adolescentes y el registro SENTIA. Este seguimiento debe ser interdisciplinar, y debe permitir arrojar más luz sobre el efecto de estos fármacos sobre los distintos sistemas en desarrollo de los pacientes pediátricos. Además, se debe detectar e intervenir precozmente posibles efectos adversos, realizando una prevención secundaria de las consecuencias a largo plazo que se puedan derivar, así como la gestión de estrategias para el manejo de los efectos adversos. Estas cuestiones adquieren especial importancia en niños más pequeños, donde la evidencia de seguridad de estos fármacos es aún más escasa (228).



7. CONCLUSIONES



En esta tesis se estudian las alteraciones endocrinas en las hormonas sexuales (FSH, LH, 17 OH Beta estradiol, 17 OH Progesterona Basal, testosterona libre) que aparecen durante el tratamiento con AP en pacientes menores de 18 años y se relacionan con posibles factores de riesgo, a partir de los datos de seguimiento recogidos en el registro SENTIA.

- ✓ En la gran mayoría de los casos, el uso de antipsicóticos fue *off label*, por tanto, el grado de evidencia para justificar su uso no puede ser muy alto. Registros y estudios de práctica clínica real del tipo del realizado en esta tesis, parecen necesarios para aumentar la evidencia en eficacia y seguridad en una población tan especial como lo son los niños y los adolescentes.
- ✓ La aparición de alteraciones en los parámetros analíticos endocrinos en niños y adolescentes durante el tratamiento con antipsicóticos es frecuente. Hasta el 92,2% de los niños seguidos presentan una alteración y un 77,1% presentan al menos dos alteraciones en los parámetros analíticos.
- ✓ El 45,3% de los niños presentaron en algún momento durante el seguimiento niveles elevados de prolactina. La mayoría de los casos se asociaron al tratamiento con risperidona y su metabolito activo paliperidona, y se trata de un efecto conocido y vinculado a su mecanismo de acción. Un 23,4% presentaron niveles por debajo del límite de la normalidad. La práctica totalidad de estos casos se asociaron al tratamiento con aripiprazol, coincidiendo con el efecto descrito y lo esperado por su mecanismo de acción.
- ✓ La mayoría de los casos de hiperprolactinemia en nuestro estudio fueron asintomáticos. No fueron lo suficientemente relevantes para tener que suspender el tratamiento AP. El tratamiento concomitante con más de un AP es factor de riesgo para la aparición de hiperprolactinemia.

- ✓ La ginecomastia y galactorrea se asocia con niveles altos de prolactina, no obstante, el grado de desarrollo sexual, la edad y el sexo tienen un papel determinante en la aparición de estos síntomas.
- ✓ El 76,6% de los pacientes presentaron alteraciones en las hormonas sexuales. La variación de las hormonas sexuales durante el desarrollo puberal dificulta la identificación de cambios relacionados con el tratamiento antipsicótico. El hallazgo más destacable en nuestro estudio son los niveles altos del 17 beta estradiol en un 16,7% de los niños varones, la mayoría post-puberales. Carecemos de explicación para este hallazgo que, de confirmarse requeriría estudios específicos.
- ✓ Un 6,3% de los pacientes presentaron aumento de la TSH en algún momento del seguimiento. En ningún caso, hubo alteraciones de la T4. Este aumento se relacionó significativamente con el uso concomitante de antiepilépticos.
- ✓ Aunque las alteraciones en los parámetros analíticos en general no han tenido relevancia clínica mayor durante el tiempo de seguimiento del estudio, no es posible descartar consecuencias clínicas si dichas alteraciones se mantienen a largo plazo. Ello pone de manifiesto la necesidad de una monitorización continuada, específica en estos pacientes como parte de su atención clínica.
- ✓ Del mismo modo, parece necesario disponer evidencia sistemática de las repercusiones endocrinas del tratamiento con antipsicóticos a nivel poblacional. Ello pone de manifiesto la utilidad de estudios epidemiológicos basados en registros del tipo del presentado en esta tesis.

8. BIBLIOGRAFÍA



1. Grigg M, Saxena S. Promoting mental health nursing research in low and middle income countries. *International Nursing Review*. 2004;51(4):194-5.
2. Codovilla C. Dificultades diagnósticas, comorbilidad e instrumentos de evaluación en preescolares. *Rev Psiquiatr infanto-juvenil* . 2010;27(2):96-7.
3. Gavois H, Paulsson G, Fridlund B. Mental health professional support in families with a member suffering from severe mental illness: A grounded theory model. *Scand J Caring Sci*. 2006;20(1):102-9.
4. Friedman RM, Katz-Leavy JW, Manderscheid RW, Sondheimer DL. Prevalence of serious emotional disturbance in children and adolescents. *Ment Heal United States*. 1996;996:71-89.
5. World Health Organization. Caring for children and adolescents with mental disorders: Setting WHO directions [Internet]. World Health Organization, editor. World Health Organization. Geneva; 2003. p. 5-31. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/media/en/785.pdf
6. Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M, Conti G, Ertem I, Omigbodun O, et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. Vol. 378, *Lancet*. 2011. p. 1515-25.
7. World Health Organisation. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization, editor. World Health Organisation. Ginebra: World Health Organization; 2002.
8. Fayyad JA, Jahshan CS, Karam EG. Systems development of child mental health services in developing countries. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2001;10(4):745-62, ix.
9. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575-86.
10. Kassebaum N, Kyu HH, Zoeckler L, Olsen HE, Thomas K, Pinho C, et al. Child and Adolescent Health From 1990 to 2015 Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study. *JAMA pediatr*. 2017;4:1-20.
11. Chen C-Y, Liu C-Y, Su W-C, Huang S-L, Lin K-M. Factors associated with the

- diagnosis of neurodevelopmental disorders: a population-based longitudinal study. *Pediatrics*. 2007;119(2):e435-43.
12. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Bullinger M. Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17 Suppl 1:148-56.
 13. Hölling H, Kurth BM, Rothenberger A, Becker A, Schlack R. Assessing psychopathological problems of children and adolescents from 3 to 17 years in a nationwide representative sample: Results of the german health interview and examination survey for children and adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. diciembre de 2008;17(SUPPL. 1):34-41.
 14. Bonet JA. Estudio epidemiológico de la prevalencia de trastornos psiquiátricos en niños de 8, 11 y 15 años del municipio de Valencia. Universidad de Valencia; 1990.
 15. Asociación Española de neuropsiquiatría. Informe sobre la salud mental de niños y adolescentes. Madrid; 2008.
 16. Polanczyk G V, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-65.
 17. Merikangas KR, He J-P, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. octubre de 2010;49(10):980-9.
 18. Bronsard G, Alessandrini M, Fond G, Loundou A, Auquier P, Tordjman S, et al. The Prevalence of Mental Disorders Among Children and Adolescents in the Child Welfare System. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2622.
 19. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Gosch A, Wille N. Mental health of children and adolescents in 12 European countries—results from the European KIDSCREEN study. *Clin Psychol Psychother*. 1 de mayo de 2008;15(3):154-63.
 20. Gómez-Beneyto M, Bonet A, Catalá MA, Puche E, Vila V. Prevalence of mental disorders among children in Valencia, Spain. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89(5):352-7.
 21. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud.

- España 2011/12. Salud mental y calidad de vida en la población infantil. Serie Informes monográficos no 2. Madrid (España); 2014.
22. Navarro Pardo E, Meléndez Moral JC, Sales Galán A, Sancerni Beitia MD. Child and adolescent development: common mental disorders according to age and gender. *Psicothema*. 2012;24(3):377-83.
 23. Pieters T, Majerus B. The introduction of chlorpromazine in Belgium and the Netherlands (1951-1968); tango between old and new treatment features. *Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2011;42(4):443-52.
 24. Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(1):53-7.
 25. Olfson M, Marcus SC, Weissman MM, Jensen PS. National trends in the use of psychotropic medications by children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(5):514-21.
 26. Olfson M, Blanco C, Liu S-M, Wang S, Correll CU. National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(12):1247.
 27. 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*. junio de 2006;63(6):679-85.
 28. Aparasu RR, Bhatara V. Patterns and determinants of antipsychotic prescribing in children and adolescents, 2003-2004. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):49-56.
 29. Crystal S, Olfson M, Huang C, Pincus H, Gerhard T. Broadened use of atypical antipsychotics: Safety, effectiveness, and policy challenges. *Health Aff*. 2009;28(5).
 30. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(2):177-84.
 31. Dosreis S, Yoon Y, Rubin DM, Riddle M a, Noll E, Rothbard A. Antipsychotic treatment among youth in foster care. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1459-66.
 32. Olfson M, Blanco C, Liu S, Wang S, Correll C. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults With antipsychotics. *Arch Gen*

- Psychiatry. 2012;69(12):1-10.
33. Matone M, Localio R, Huang YS, Dosreis S, Feudtner C, Rubin D. The relationship between mental health diagnosis and treatment with second-generation antipsychotics over time: A national study of U.S. Medicaid-enrolled children. *Health Serv Res.* 2012;47(5):1836-60.
 34. Lohr WD, Chowning RT, Stevenson MD, Williams PG. Trends in Atypical Antipsychotics Prescribed to Children Six Years of Age or Less on Medicaid in Kentucky. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(5):440-3.
 35. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of young people with antipsychotic medications in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(9):867-74.
 36. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(3):25-34.
 37. Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Sareen J, Enns MW. Ten years of antipsychotic prescribing to children: A Canadian population-based study. *Can J Psychiatry.* 2012;57(1):52-8.
 38. Murphy AL, Gardner DM, Cooke C, Kisely S, Hughes J, Kutcher SP. Prescribing trends of antipsychotics in youth receiving income assistance: Results from a retrospective population database study. *BMC Psychiatry.* julio de 2013;13(1):198.
 39. Ronsley R, Scott D, Warburton WP, Hamdi RD, Louie DC, Davidson J, et al. A population-based study of antipsychotic prescription trends in children and adolescents in British Columbia, from 1996 to 2011. *Can J Psychiatry.* 2013;58(6):361-9.
 40. Pringsheim T, Lam D, Patten SB. The Pharmacoepidemiology of Antipsychotic Medications for Canadian Children and Adolescents: 2005–2009. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21(6):537-43.
 41. Hartz I, Skurtveit S, Steffenak AKM, Karlstad Ø, Handal M. Psychotropic drug use among 0-17 year olds during 2004-2014: A nationwide prescription database study. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1).
 42. Haapasalo-Pesu K-M, Karukivi M, Saarijärvi S. The Growing Trend of Prescribing

- Antipsychotics for Young People in Finland, 2000 to 2010. *Scand J Child Adolesc Psychiatry Psychol.* 2016;4(1):31-5.
43. Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, Tournier M, Verger P. Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(10):1181-91.
 44. Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, Deligne J, Carel D, Falissard B B. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: Prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry.* 2009;9(1):72.
 45. Schubert I, Lehmkuhl G. Letter: Increased Antipsychotic Prescribing to Youths in Germany. *Psychiatr Serv.* 2009;60(2):269.
 46. Steinhausen HC, Bisgaard C. Nationwide time trends in dispensed prescriptions of psychotropic medication for children and adolescents in Denmark. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129(3):221-31.
 47. Zoëga H, Baldursson G, Hrafnkelsson B, Almarsdóttir AB, Valdimarsdóttir U, Halldórsson M. Psychotropic drug use among Icelandic children: a nationwide population-based study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(6):757-64.
 48. Rani F, Murray ML, Byrne PJ, Wong ICK. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics.* 2008;121(5):1002-9.
 49. Kalverdijk LJ, Tobi H, van den Berg PB, Buiskool J, Wagenaar L, Minderaa RB, et al. Use of Antipsychotic Drugs Among Dutch Youths Between 1997 and 2005. *Psychiatr Serv.* 2008;59(5):554-60.
 50. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M. Psychotropic medicine prescriptions in Italian youths: a multiregional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25(3):235-45.
 51. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LTWW, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2008;2(1):26.
 52. Baeza I, De La Serna E, Calvo-Escalona R, Morer A, Merchán-Naranjo J, Tapia C, et al. Antipsychotic use in children and adolescents: A 1-year follow-up study. *J*

- Clin Psychopharmacol. 2014;34(5):613-9.
53. Toro J, Mur M, Cantó T. Psychiatric treatments for children and adolescents preferred by Spanish psychiatrists. *Eur J Psychiatry* Vol 20(4). 2006;20(January):231-41.
 54. Kuczmarski RJ. 2000 CDC Growth Charts: United States. *Advance Data*. 2000.
 55. Steinhausen HC. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(6):635-40.
 56. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? Vol. 9, *Nature Reviews Neuroscience*. 2008. p. 947-57.
 57. 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(10):1547-56.
 58. Case BG, Olfson M, Marcus SC, Siegel C. Trends in the inpatient mental health treatment of children and adolescents in US community hospitals between 1990 and 2000. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):89-96.
 59. Murphy AL, Gardner DM, Kisely S, Cooke CA, Kutcher SP, Hughes J. System struggles and substitutes: A qualitative study of general practitioner and psychiatrist experiences of prescribing antipsychotics to children and adolescents. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2016;21(4):634-48.
 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(11):1420-31.
 61. De Andres-Trelles F. Psychiatric diseases moving towards adolescents and children: How much room is there for extrapolation? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:1039-44.
 62. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(6):553-64.
 63. Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C, et al.

- Antipsychotics in children and adolescents: Increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19(9):629-35.
64. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Largactil[®] (Clorpromazina). [Internet]. 2017 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/23661/FichaTecnica_23661.html.pdf
65. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Xomolix[®] (Droperidol) [Internet]. 2014 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69837/FichaTecnica_69837.html.pdf
66. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Largactil[®] (clorpromazina) [Internet]. 2017 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/50102/FichaTecnica_50102.html.pdf
67. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Modecate[®] (Flufenazina) [Internet]. 2017 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/52602/FT_52602.html
68. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Haloperidol prodes[®] (Haloperidol) [Internet]. 2017 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33488/FichaTecnica_33488.html.pdf
69. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Sinogan[®] (Levomepromazina) [Internet]. 2017 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/38211/FichaTecnica_38211.html.pdf
70. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Orap[®] (Pimozida). [Internet]. 2016 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49503/FichaTecnica_49503.html.pdf

71. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Tiaprizal ® (Tiaprida) [Internet]. 2009 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/54279/FichaTecnica_54279.html.pdf
72. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Solian ® (Amisulprida). [Internet]. 2017 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65991/FichaTecnica_65991.html.pdf
73. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Abilify ® (Aripiprazol). [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04276034/FT_04276034.pdf
74. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Leponex ® (Clozapina) [Internet]. 2017 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04276034/FT_04276034.pdf
75. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Zyprexa ® (Olanzapina) [Internet]. 2016 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04276034/FT_04276034.pdf
76. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Invega ® (Paliperidona) [Internet]. 2012 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07395001/FT_07395001.pdf
77. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Risperdal ® (Risperidona) [Internet]. 2015 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60336/FichaTecnica_60336.html.pdf
78. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios.Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Serdolect ® (Sertindol) [Internet]. 2015 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en:

- https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61584/FichaTecnica_61584.html.pdf
79. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Dogmatil[®] (sulpirida). [Internet]. 2016 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48556/FichaTecnica_48556.html.pdf
 80. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Zeldox[®] (Ziprasidona) [Internet]. 2015 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/64851/FT_64851.html
 81. Rawal PH, Lyons JS, MacIntyre JC, Hunter JC. Regional variation and clinical indicators of antipsychotic use in residential treatment: a four-state comparison. *J Behav Health Serv Res.* 2004;31(2):178-88.
 82. Gilat Y, Ben-Dor DH, Magen A, Wolovick L, Vekslerchik M, Weizman A, et al. Trends in prescribing of psychotropic medications for inpatient adolescents in Israel: A 10 years retrospective analysis. *Eur Psychiatry.* 2011;26(4):265-9.
 83. Maranić VB, Dodig-Ćurković K, Juretić Z. Outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs in Croatia. *Nord J Psychiatry.* 2012;66(1):2-7.
 84. Hsu Y-C, Chien I-C, Tan HK-L, Lin C-H, Cheng S-W, Chou Y-J, et al. Trends, correlates, and disease patterns of antipsychotic use among children and adolescents in Taiwan. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(12):1889-96.
 85. Pathak P, West D, Martin BC, Helm ME, Henderson C. Evidence-Based Use of Second-Generation Antipsychotics in a State Medicaid Pediatric Population, 2001–2005. *Psychiatr Serv.* 2010;61(2):123-9.
 86. Owens JA, Rosen CL, Mindell JA, Kirchner HL. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep Med.* 2010;11(7):692-700.
 87. Koelch M, Prestel A, Singer H, Keller F, Fegert JM, Schlack R, et al. Psychotropic medication in children and adolescents in Germany: prevalence, indications, and psychopathological patterns. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(6):765-70.

88. Penfold RB, Kelleher KJ, Wang W, Strange B, Pajer K. Pediatric uptake of a newly available antipsychotic medication. *Pediatrics*. 2010;125(3):475-82.
89. Marsanic VB, Margetic BA, Margetic B. Outpatient treatment of children and adolescents with antidepressants in Croatia. *IntJ Psychiatry ClinPract*. 2012;16(1471-1788 (Electronic)):214-22.
90. Scheifes A, de Jong D, Stolker JJ, Nijman HLI, Egberts TCG, Heerdink ER. Prevalence and characteristics of psychotropic drug use in institutionalized children and adolescents with mild intellectual disability. *Res Dev Disabil*. 2013;34(10):3159-67.
91. Doey T, Handelman K, Seabrook JA, Steele M. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and developmental pediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry*. 2007;52(6):363-8.
92. Cascade E, Kalali A, Findling R. Use of antipsychotics in children. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009 Jun;6(6):21-3.
93. Kreider AR, Matone M, Bellonci C, dosReis S, Feudtner C, Huang Y-S, et al. Growth in the Concurrent Use of Antipsychotics With Other Psychotropic Medications in Medicaid-Enrolled Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(9):960-970.e2.
94. Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker I, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Res Dev Disabil*. 2013; 34 (9):2551-63
95. Egberts KM, Mehler-Wex C, Gerlach M. Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2011;21(6):249-53.
96. Procyshyn RM, Su J, Elbe D, Liu AY, Panenka WJ, Davidson J, et al. Prevalence and patterns of antipsychotic use in youth at the time of admission and discharge from an inpatient psychiatric facility. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(1):17-22.
97. Liu X, Kubilis P, Xu D, Bussing R, Winterstein AG. Psychotropic drug utilization in children with concurrent attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety. *J Anxiety Disord*. 2014;28(6):530-6.
98. Rodday AM, Parsons SK, Mankiw C, Correll CU, Robb AS, Zima BT, et al. Child and Adolescent Psychiatrists' Reported Monitoring Behaviors for Second-Generation

- Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):351-61.
99. Murphy AL, Gardner DM, Cooke C, Kisely S, Hughes J, Kutcher SP. Prescribing trends of antipsychotics in youth receiving income assistance: Results from a retrospective population database study. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):198.
 100. Zito JM, Safer DJ, Valluri S, Gardner JF, Korelitz JJ, Mattison DR. Psychotherapeutic medication prevalence in Medicaid-insured preschoolers. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(2):195-204.
 101. Zito JM, Safer DJ, DosReis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *J Am Med Assoc*. 2000;283(8):1025-30.
 102. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy P, Favre J, Simon N, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des*. 2015;21(23):3280-97.
 103. Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, et al. Different Effects of Typical and Atypical Antipsychotics on Grey Matter in First Episode Psychosis: the ÆSOP Study. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:765.
 104. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. 2008;13(1):27.
 105. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: Minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(1):9-20.
 106. Florez J. *Farmacología Humana*. 6th ed. Flórez Beledo J, Armijo Simón JA, Mediavilla Martínez Á, editores. *Farmacología humana*. Elsevier Masson; 2013. 1216 p.
 107. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-67.
 108. Van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR. *Drug benefits and risks: International textbook of clinical pharmacology-revised 2nd edition*. los Press; 2008.
 109. Kennedy M. Hormonal regulation of hepatic drug-metabolizing enzyme activity

- during adolescence. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(6):662-73.
110. Barrett JS, Della Casa Alberighi O, Läer S, Meibohm B. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) modeling in children. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(1):40-9.
 111. Vitiello B. Principios de uso de medicación psicotrópica en niños y adolescentes. Garcia Orozco JJ, editor. Geneva: IACAPAP; 2016.
 112. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Ficha técnica del Seroquel[®] (quetiapina) [Internet]. 2015 [citado 4 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63055/FT_63055.html
 113. Rho JM, Storey TW. Molecular ontogeny of major neurotransmitter receptor systems in the mammalian central nervous system: Norepinephrine, dopamine, serotonin, acetylcholine, and glycine. *J Child Neurol.* 2001;16(4):271-80.
 114. Chugani DC, Muzik O, Juhasz C, Janisse JJ, Ager J, Chugani HT. Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Ann Neurol.* 2001;49(5):618-26.
 115. 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(16):1765-73.
 116. Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR, Carson WH, Nyilas M, Mallikaarjun S, et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(4):441-6.
 117. Findling RL, Kauffman R, Sallee FR, Salazar DE, Sahasrabudhe V, Kollia G, et al. An open-label study of aripiprazole: pharmacokinetics, tolerability, and effectiveness in children and adolescents with conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(4):431-9.
 118. Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzl-Gutenbrunner M, Hiemke C, Remschmidt H, Theisen FM. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit.* 2008;30(4):462-6.

119. Frazier JA, Cohen LG, Jacobsen L, Grothe D, Flood J, Baldessarini RJ, et al. Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(1):87-91.
120. Grothe DR, Calis KA, Jacobsen L, Kumra S, Devane CL, Rapoport JL, et al. Olanzapine pharmacokinetics in pediatric and adolescent inpatients with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(2):220-5.
121. Theisen FM, Haberhausen M, Schulz E, Fleischhaker C, Clement H-WW, Heinzl-Gutenbrunner M, et al. Serum levels of olanzapine and its N-desmethyl and 2-hydroxymethyl metabolites in child and adolescent psychiatric disorders: Effects of dose, diagnosis, age, sex, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit*. 2006;28(6):750-9.
122. Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Renschmidt H, Theisen FM. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit*. 2008;30(1):108-12.
123. Findling RL, Reed MD, O'Riordan MA, Demeter CA, Stansbrey RJ, McNamara NK. Effectiveness, safety, and pharmacokinetics of quetiapine in aggressive children with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(7):792-800.
124. Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S, Libal G, Burger R, Clement HW, et al. Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40(2):72-6.
125. Winter HR, Earley WR, Hamer-Maansson JE, Davis PC, Smith M a. Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(1):81-98.
126. McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: An open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(4):252-60.
127. European Medicines Agency. Assessment report Invega [Internet]. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2014 [citado 10 de noviembre de 2017]. p. 1-87. Disponible en:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000746/WC500189924.pdf
128. Aman MG, Vinks AA, Remmerie B, Mannaert E, Ramadan Y, Masty J, et al. Plasma Pharmacokinetic Characteristics of Risperidone and Their Relationship to Saliva Concentrations in Children with Psychiatric or Neurodevelopmental Disorders. *Clin Ther.* 2007;29(7):1476-86.
 129. Calarge CA, Miller DD. Predictors of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone Serum Concentration in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21(2):163-9.
 130. Gagliano A, Germanò E, Pustorino G, Impallomeni C, D'Arrigo C, Calamoneri F, et al. Risperidone Treatment of Children with Autistic Disorder: Effectiveness, Tolerability, and Pharmacokinetic Implications. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(1):39-47.
 131. Klampfl K, Taurines R, Preuss A, Burger R, Rothenhöfer S, Wewetzer C, et al. Serum concentrations, therapeutic response and side effects in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy. *Pharmacopsychiatry.* 2010;43(2):58-65.
 132. Thyssen A, Vermeulen A, Fuseau E, Fabre M-A, Mannaert E. Population Pharmacokinetics of Oral Risperidone in Children, Adolescents and Adults with Psychiatric Disorders. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(7):465-78.
 133. Sallee FR, Miceli JJ, Tensfeldt T, Robarge L, Wilner K, Patel NC. Single-dose pharmacokinetics and safety of ziprasidone in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(6):720-8.
 134. Whitney Z, Boyda HN, Procyshyn RM, Elbe D, Black T, Eslami A, et al. Therapeutic Drug Levels of Second Generation Antipsychotics in Youth: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(3):234-45.
 135. Goldman-Rakic PS, Brown RM. Postnatal development of monoamine content and synthesis in the cerebral cortex of rhesus monkeys. *Dev Brain Res.* 1982;256(3):339-49.
 136. Irwin I, DeLanney LE, McNeill T, Chan P, Forno LS, Murphy JG, et al. Aging and the nigrostriatal dopamine system: a non-human primate study. *Neurodegeneration.*

- 1994;3(4):251-65.
137. Rosenberg DR, Lewis DA. Postnatal maturation of the dopaminergic innervation of monkey prefrontal and motor cortices: A tyrosine hydroxylase immunohistochemical analysis. *J Comp Neurol.* 1995;358(3):383-400.
 138. Lidow MS, Rakic P. Scheduling of monoaminergic neurotransmitter receptor expression in the primate neocortex during postnatal development. *Cereb Cortex.* 1992;2(5):401-16.
 139. Nord M, Farde L. Antipsychotic Occupancy of Dopamine Receptors in Schizophrenia. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(2):97-103.
 140. Stahl SM. Describing an Atypical Antipsychotic: Receptor Binding and Its Role in Pathophysiology. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003;5(suppl 3):9.
 141. Casey DE. Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry.* 2004;62:25-8.
 142. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Pediatr Drugs.* 2013;15(3):217-33.
 143. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006;20(5):389-409.
 144. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: Individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry.* 2010;25:S12-S21.
 145. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(1):381-389.
 146. Correll CHU, Carlson HE. Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(7):771-91.
 147. 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(2):116-41.

148. Arango C, Parellada M, Moreno DM. Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14:S471-S479.
149. Bobes J, Ruiz JS, Montes JM, Mostaza J, Rico-Villademoros F, Vieta E. Spanish Consensus on Physical Health of Patients With Bipolar Disorder. *Rev Psiquiatr y Salud Ment (English Ed.)* 2008;1(1):26-37.
150. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics. ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19(7):520-32.
151. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru P V. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord.* 2002;70(1):19-26.
152. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: Atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(3):171-9.
153. Masi G, Liboni F. Management of Schizophrenia in Children and Adolescents. *Drugs.* 2011;71(2):179-208.
154. Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S. Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf.* 2011;34(8):651-668.
155. Schneider C, Corrigall R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2014;29(1):1-10.
156. Carbon M, Kapoor S, Sheridan E, Al-Jadiri A, Azzo S, Sarkaria T, et al. Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth during 12 Weeks of Naturalistic Treatment with 5 Second-Generation Antipsychotics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(9):718-27.
157. Garcia-Amador M, Merchán-Naranjo J, Tapia C, Moreno C, Castro-Fornieles J, Baeza I, et al. Neurological adverse effects of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(6):686-93.

158. Hooper JF. Prediction of neuroleptic-induced dystonia. *J Clin Psychopharmacol.* 1989;9(4):307.
159. Mozes T, Ebert T, Michal S-E, 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(4):393-403.
160. 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(5):647-55.
161. Maayan L, Correll CU. Weight Gain and Metabolic Risks Associated with Antipsychotic Medications in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21(6):517-35.
162. Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: A systematic review and pooled analysis of short-term trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2007;46 (6):687-700.
163. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry.* 2011;26(3):144-58.
164. Correll CU. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry.* 2008;20(2):195-201.
165. 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(1):17-24.
166. McVoy M, Findling RL. *Clinical manual of child and adolescent psychopharmacology.* American Psychiatric Pub; 2017.
167. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon 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(3):337-43.
168. 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(1):133-45.
 169. Findling RL, Johnson JL, McClellan J, Frazier JA, Vitiello B, Hamer RM, et al. Double-Blind Maintenance Safety and Effectiveness Findings From the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(6):583-94.
 170. Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:26-36.
 171. Galling B, Correll CU. Do antipsychotics increase diabetes risk in children and adolescents? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(2):219-41.
 172. Teff KL, Rickels MR, Grudziak J, Fuller C, Nguyen HL, Rickels K. Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. *Diabetes*. 2013;62(9):3232-40.
 173. Andrade SE, Lo JC, Roblin D, Fouayzi H, Connor DF, Penfold RB, et al. Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2011;128(6):1135-41.
 174. Nielsen RE, Laursen MF, Vernal DL, Bisgaard C, Jakobsen H, Steinhausen HC, et al. Risk of diabetes in children and adolescents exposed to antipsychotics: a nationwide 12-year case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(9):971-9.
 175. Bobo W V., Cooper WO, Stein CM, Olfson M, Graham D, Daugherty J, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1067-75.
 176. Sohn M, Talbert J, Blumenschein K, Moga DC. Atypical antipsychotic initiation and the risk of type II diabetes in children and adolescents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(6):583-91.
 177. Rubin DM, Kreider AR, Matone M, Huang Y-S, Feudtner C, Ross ME, et al. Risk for Incident Diabetes Mellitus Following Initiation of Second-Generation

- Antipsychotics Among Medicaid-Enrolled Youths. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):e150285.
178. Arango C, Giráldez M, Merchán-Naranjo J, Baeza I, Castro-Fornieles J, Alda JA, et al. Second-Generation Antipsychotic Use in Children and Adolescents: A Six-Month Prospective Cohort Study in Drug-Naïve Patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(11):1179-90.
179. Galler A, Bollow E, Meusers M, Bartus B, Näge A, Haberland H, et al. Comparison of glycemic and metabolic control in youth with type 1 diabetes with and without antipsychotic medication: analysis from the nationwide German/Austrian Diabetes Survey (DPV). *Diabetes Care.* 2015;dc142538.
180. Alacqua M, Trifirò G, Arcoraci V, Germanò E, Magazù A, Calarese T, et al. Use and tolerability of newer antipsychotics and antidepressants: A chart review in a paediatric setting. *Pharm World Sci.* 2008;30(1):44-50.
181. Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ, McDougale CJ. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents. *Pediatr Drugs.* 2004;6(1):33-44.
182. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2015;14(2):19-36.
183. Pisano S, Gritti A, Catone G, Pascotto A. Antipsychotic-induced dyslipidemia treated with omega 3 fatty acid supplement in an 11-year-old psychotic child: A 1-year follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23(2):139.
184. Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pardo-García G, Amado JA, García-Unzueta MT, Tabares-Seisdedos R, et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: The first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(1):41-51.
185. Arango C, Giráldez M, Merchán-Naranjo J, Baeza I, Castro-Fornieles J, Alda J-A, et al. Second-Generation Antipsychotic Use in Children and Adolescents: A Six-Month Prospective Cohort Study in Drug-Naïve Patients. *J Am Acad Child Adolesc*

- Psychiatry. 2014;53(11):1179-90.
186. Masi G, Milone A, Veltri S, Iuliano R, Pfanner C, Pisano S. Use of Quetiapine in Children and Adolescents. *Pediatr Drugs*. 2015;17(2):125-40.
 187. O'Donoghue B, Schäfer MR, Becker J, Papageorgiou K, Amminger GP. Metabolic changes in first-episode early-onset schizophrenia with second-generation antipsychotics. *Early Interv Psychiatry*. 2014;8(3):276-80.
 188. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(2):114-26.
 189. Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA. The relevance of prolonged QTc measurement to pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(6):642-50.
 190. Kimura G, Kadoyama K, Brown JB, Nakamura T, Miki I, Nisiguchi K, et al. Antipsychotics-associated serious adverse events in children: An analysis of the faers database. *Int J Med Sci*. 2015;12(2):135-40.
 191. Blair J, Taggart B, Martin A. Electrocardiographic safety profile and monitoring guidelines in pediatric psychopharmacology. *J Neural Transm*. 2004;111(7):791-815.
 192. Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A, Correll CU, Pagsberg AK. Corrected QT Changes During Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(1):25-36.
 193. Rasimas JJ, Liebelt EL. Adverse Effects and Toxicity of the Atypical Antipsychotics: What Is Important for the Pediatric Emergency Medicine Practitioner? *Clin Pediatr Emerg Med*. 2012;13(4):300-10.
 194. Jensen KGG, Juul K, Fink-Jensen A, Correll CU, Pagsberg AK. Corrected QT Changes During Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(1):25-36.
 195. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-

- treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
196. Alda JA, Muñoz-Samons D, Tor J, Merchán-Naranjo J, Tapia-Casellas C, Baeza I, et al. Absence of Change in Corrected QT Interval in Children and Adolescents Receiving Antipsychotic Treatment: A 12 Month Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(5):449-57.
197. Pisano S, Catone G, Veltri S, Lanzara V, Pozzi M, Clementi E, et al. Update on the safety of second generation antipsychotics in youths: A call for collaboration among paediatricians and child psychiatrists. *Ital J Pediatr*. 2016;42 (1):51.
198. Palanca-Maresca I, Ruiz-Antorán B, Centeno-Soto GA, Forti-Buratti MA, Siles A, Usano A, et al. Prevalence and Risk Factors of Prolonged Corrected QT Interval among Children and Adolescents Treated with Antipsychotic Medications: A Long-Term Follow-Up in a Real-World Population. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(1):78-83.
199. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs R D*. 2015;15(1):45-62.
200. Neuhut R, Lindenmayer J-P, Silva R. Neuroleptic Malignant Syndrome in Children and Adolescents on Atypical Antipsychotic Medication: A Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(4):415-22.
201. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(1):421-53.
202. 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(4):403-14.
203. Almandil NB, Liu Y, Murray ML, Besag FMC, Aitchison KJ, Wong ICK. Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Drugs*. 2013;15(2):139-50.
204. Dos Santos Júnior A, Henriques TB, de Mello MP, Neto APF, Paes LA, Torre OH Della, et al. Hyperprolactinemia in Children and Adolescents with Use of

- Risperidone: Clinical and Molecular Genetics Aspects. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(10):738-48.
205. De Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs.* 2015;29(9):773-99.
206. Reyes M, Croonenberghs J, Augustyns I, Eerdeken M. Long-Term Use of Risperidone in Children with Disruptive Behavior Disorders and Subaverage Intelligence: Efficacy, Safety, and Tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(3):260-72.
207. Dunbar F, Kusumakar V, Daneman D, Schulz M. Growth and sexual maturation during long-term treatment with risperidone. *Am J Psychiatry.* 2004;161(5):918-20.
208. Etminan M, Carleton B, Brophy JM. Risperidone and Risk of Gynecomastia in Young Men. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(9):671-3.
209. Safer DJ, Calarge CA, Safer AM. Prolactin Serum Concentrations During Aripiprazole Treatment in Youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23 (4): 282-9.
210. Castro-Pastrana LI, Carleton BC. Improving pediatric drug safety: Need for more efficient clinical translation of pharmacovigilance knowledge. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011;18:e76-88.
211. Star K, Edwards IR. Pharmacovigilance for children's sake. *Drug Saf.* 2014;37(2):91-8.
212. Couper MR, Kaplan S, World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. En: *Promoting safety of medicines for children.* World Health Organization; 2007.
213. World Health Organization. *Essential medicines for children.* Geneva: World Health Organization; 2008.
214. European Medicine Agency. *Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population.* EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005, rev. 2005;1. [Internet] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2005. [citado 10 de noviembre de

- 2017]. p. 1-13. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf
215. Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M, Kearns GL, Nakamura H, et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world-what has happened and what has not?. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012. p. 1-10.
216. Choonara I. Educational Paper: Aspects of clinical pharmacology in children-pharmacovigilance and safety. *Eur J Pediatr*. 2013;172(5):577-80.
217. Global research in pediatrics [Internet]. [citado 20 de febrero de 2018]. Disponible en: www.grip-network.org/index.php/cms/en/home.
218. Carleton B, Poole R, Smith M, Leeder J, Ghannadan R, Ross C, et al. Adverse drug reaction active surveillance: developing a national network in Canada's children's hospitals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(8):13-21.
219. Madadi P, Ross CJD, Hayden MR, Carleton BC, Gaedigk A, Leeder JS, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: A case-control study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):31-5.
220. McMahon AW, Wharton GT, Bonnel R, DeCelle M, Swank K, Testoni D, et al. Pediatric post-marketing safety systems in North America: Assessment of the current status. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(8):785-92.
221. Yuill K, Carandang C. Safety methodology in pediatric psychopharmacology trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(3):148-62.
222. Coates M, Spanos M, Parmar P, Chandrasekhar T, Sikich L. A Review of Methods for Monitoring Adverse Events in Pediatric Psychopharmacology Clinical Trials. *Drug Saf*. 2018;1-7.
223. Haddad PM, Fleischhacker WW, Peuskens J, Cavallaro R, Lean MEJ, Morozova M, et al. SMARTS (Systematic Monitoring of Adverse events Related to TreatmentS): The development of a pragmatic patient-completed checklist to assess antipsychotic drug side effects. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(1):15-21.
224. Barkley R a, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a

- systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*. 1990;86(2):184-92.
225. Bruxel EM, Salatino-Oliveira A, Genro JP, Zeni CP, Polanczyk G V, Chazan R, et al. Association of a carboxylesterase 1 polymorphism with appetite reduction in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(5):476.
226. Levine J, Schooler NR. SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials. *Psychopharmacol Bull*. 1986;22(2):343-81.
227. Greenhill LL, Vitiello B, Fisher P, Levine J, Davies M, Abikoff H, et al. Comparison of increasingly detailed elicitation methods for the assessment of adverse events in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(12):1488-96.
228. Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ, Greenhill LL, Kowatch RA, Lieberman AF, et al. Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Contexts and Guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(12):1532-72.
229. Mehler-Wex C, Kölch M, Kirchheiner J, Antony G, Fegert JM, Gerlach M. Drug monitoring in child and adolescent psychiatry for improved efficacy and safety of psychopharmacotherapy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):14.
230. Shapiro M, Silva SG, Compton S, Chrisman A, DeVeaugh-Geiss J, Breland-Noble A, et al. The child and adolescent psychiatry trials network (CAPTN): Infrastructure development and lessons learned. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):12.
231. March JS, Silva SG, Compton S, Anthony G, DeVeaugh-Geiss J, Califf R, et al. The Child and Adolescent Psychiatry Trials Network (CAPTN). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(5):515-8.
232. Ho J, Panagiotopoulos C, McCrindle B, Grisaru S, Pringsheim T. Management recommendations for metabolic complications associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatr Child Health*. 2011;16(9):575-80.
233. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J, Belanger S, Casselman L, et al. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth. *Paediatr Child Health (Oxford)*.

- 2011;16(9):581-9.
234. Menard M-L, Thümmler S, Giannitelli M, Olliac B, Bonnot O, Cohen D, et al. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE). *BMJ Open*. 2016;6(4).
235. Palanca-Maresca I, Ruiz-Antorán B, Centeno-Soto G, Jiménez-Fernandez S, García-Murillo L, Siles A, et al. SENTIA: a systematic online monitoring registry for children and adolescents treated with antipsychotics. *Springerplus*. 2014;3:187.
236. Findling RL, Drury SS, Jensen PS, Rapoport JL and the AC on QI. Practice Parameter for the use of Atypical Antipsychotic Medications in Children and Adolescents. *Acad Psychiatry*. 2012;46(1):107-25.
237. Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: Comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(8):621-45.
238. Arango C. Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. *Cent Investig Biomédica en Red Salud Ment CIBERSAM*. 2015;
239. Raebel MA, Penfold R, McMahon AW, Reichman M, Shetterly S, Goodrich G, et al. Adherence to Guidelines for Glucose Assessment in Starting Second-Generation Antipsychotics. *Pediatrics*. 2014;134 (5):e1308-14.
240. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Elbe D, Davidson J, Smith DH. First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc*. 2010; 19 (2):124-37
241. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics*. 2012;129(3):e771-84.
242. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *Boletín Oficial del Estado nº 179 (26-07-2013)*.
243. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Dirección General de Salud

- Pública Calidad e Inovacion, Subdirección General de Información Sanitaria e Inovación. eCIE10ES Edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos. [Internet] http://eciemaps.msssi.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html. 2016.
244. Carrascosa A, Fernández J, Ferrández A, López-siguero D, Sánchez E, Grupo-colaborador. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2011;2(1):59-62.
245. Desmangles J-C, Lappe JM, Lipaczewski G, Haynatzki G. Accuracy of pubertal Tanner staging self-reporting. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19(3):213-21.
246. Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado nº 20817 (16-12-2009).
247. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: Valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. An Pediatr. 2008; 68 (6):541-651
248. Rescorla L, Achenbach TM, Ivanova MY, Dumenci L, Almqvist F, Bilenberg N, et al. Epidemiological Comparisons of Problems and Positive Qualities Reported by Adolescents in 24 Countries. J Consult Clin Psychol. 2007;75(2):351-8.
249. Rančić N, Ignjatović Ristić D, Radovanović S, Kocić S, Radević S. Sociodemographic and clinical characteristics of hospitalized patients after suicide attempt: a twenty-year retrospective study. Med Glas (Zenica). 2012;9(2):350-5.
250. World Health Organization. Gender and mental health. Ginebra: World Health Organization; 2002.
251. Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2009 (11). p. 7-20.
252. López-Soler C, Sáez MC, López MA, Fernández VF, Pina JAL. Prevalencia y características de los síntomas externalizantes en la infancia. Diferencias de género. Psicothema. 2009;21(3):353-8.
253. Kalverdijk LJ, Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M, Glaeske G, Hoffmann F, et al. A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005-2012. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2017;11(1):55.

254. Moffitt TE. Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: A developmental taxonomy. *Psychol Rev.* 1993;100(4):674-701.
255. Maršanić VB, Margetić BA, Margetić B. Outpatient treatment of children and adolescents with antidepressants in Croatia. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(3):214-22.
256. Cascade EF, Kalali AH, Citrome L. Antipsychotic Use Varies by Patient Age. *Psychiatry (Edgmont).* 2009;4(7):20-3.
257. Garfield LD, Brown DS, Allaire BT, Ross RE, Nicol GE, Raghavan R. Psychotropic drug use among preschool children in the medicaid program from 36 states. *Am J Public Health.* 2015;105(3):524-9.
258. Linton D, Procyshyn RM, Elbe D, Lee LHN, Barr AM. A retrospective study of antipsychotic drug switching in a pediatric population. *BMC Psychiatry.* 8 de octubre de 2013;13:248.
259. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, et al. Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP): A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk. *Am J Psychiatry.* 2011;168(9):947-56.
260. Arango C. Present and future of developmental neuropsychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(5):703-12.
261. Persico AM, Arango C, Buitelaar JK, Correll CU, Glennon JC, Hoekstra PJ, et al. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* octubre de 2015;25(10):1513-31.
262. Sharma AN, Arango C, Coghill D, Gringras P, Nutt DJ, Pratt P, et al. BAP Position Statement: Off-label prescribing of psychotropic medication to children and adolescents. *J Psychopharmacol.* 2016;30(5):416-21.
263. Cianchetti C, Ledda MG. Effectiveness and safety of antipsychotics in early onset psychoses: a long-term comparison. *Psychiatry Res.* 2011;189(3):349-56.
264. Yanofski J. The dopamine dilemma: using stimulants and antipsychotics concurrently. *Psychiatry (Edgmont).* 2010;7(6):18.
265. Bali V, Kamble PS, Aparasu RR. Predictors of concomitant use of antipsychotics

- and stimulants and its impact on stimulant persistence in pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *J Manag care Spec Pharm*. 2015;21(6):486-98.
266. Linton D, Barr AM, Honer WG, Procyshyn RM. Antipsychotic and Psychostimulant Drug Combination Therapy in Attention Deficit/Hyperactivity and Disruptive Behavior Disorders: A Systematic Review of Efficacy and Tolerability. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(5):355.
267. Comer JS, Olfson M, Mojtabai R. National trends in child and adolescent psychotropic polypharmacy in office-based practice, 1996-2007. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(10):1001-10.
268. Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(9):1032-9.
269. Zonfrillo MR, Penn J V, Leonard HL. Pediatric Psychotropic Polypharmacy. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005;2(8):14-9.
270. Dean AJ, McDermott BM, Marshall RT. Psychotropic medication utilization in a child and adolescent mental health service. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(3):273-85.
271. DosReis S, Zito JM, Safer DJ, Gardner JF, Puccia KB, Owens PL. Multiple psychotropic medication use for youths: a two-state comparison. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(1):68-77.
272. Andrés M, Lawrence S, Charney DS, Leckman JF. *Pediatric Psychopharmacology: Principles and Practice*. Oxford University Press, Oxford; 2003.
273. Sourander A. Combined psychopharmacological treatment among child and adolescent inpatients in Finland. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13(3):179-84.
274. Staller JA, Wade MJ, Baker M. Current prescribing patterns in outpatient child and adolescent psychiatric practice in central New York. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(1):57-61.
275. Raghavan R, McMillen JC. Use of multiple psychotropic medications among adolescents aging out of foster care. *Psychiatr Serv*. 2008;59(9):1052-5.
276. Munshi KR, Oken T, Guild DJ, Trivedi HK, Wang BC, Ducharme P, et al. The Use of Antiepileptic Drugs (AEDs) for the Treatment of Pediatric Aggression and Mood

- Disorders. *Pharmaceuticals*. 2010;3(9):2986-3004.
277. World Health Organization. *Mental Health: Facing the Challenges, building solutions*. World Health Organisation. 2005. 1-195.
278. Ministerio de Sanidad y consumo. *Informe de la Comisión Ministerial para la Reforma psiquiátrica*. Ministerio de Sanidad y Consumo Madrid; 1985.
279. Ley General de Sanidad. Ley 14/1986.. *Boletín Oficial del estado*. Nº 102:15207-24 (25-04-1986)
280. Gómez-Beneyto M. *Estrategia en salud mental del sistema nacional de salud*, 2006. Madrid. Ministerio Sanidad y Consumo 2007;
281. Salvador I. *El observatorio de Salud Mental: Análisis de los recursos de Salud Mental en España*. *Rev la Asoc Española Neuropsiquiatría*. 2005;24(93):5-85.
282. Sánchez SI. *El Observatorio de salud mental de la Asociación Española de Neuropsiquiatría. Análisis de la situación de la atención a la salud mental en las Comunidades Autónomas a diciembre de 2005*. *Cuad Técnicos*. 2007;
283. Biederman J, Steingard R. *Psicofarmacología in Niños y Adolescentes*. Organización Panamericana de la Salud, editor. Washington, DC; 1990. 7-14 p.
284. Muench J, Hamer AM. *Adverse effects of antipsychotic medications*. *Am Fam Physician*. 2010;81(5):617-22.
285. Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, Miller DD, Moline J, Tansey MJ, et al. *Variants of the dopamine D2 receptor and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents*. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(5):373-82.
286. Jerrell JM, Bacon J, Burgis JT, Menon S. *Hyperprolactinemia-Related Adverse Events Associated with Antipsychotic Treatment in Children and Adolescents*. *J Adolesc Heal*. 2009;45(1):70-6.
287. Dickson RA, Glazer WM. *Neuroleptic-induced hyperprolactinemia*. *Schizophr Res*. 1999;35:S75-86.
288. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. *Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects*. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28:53-67.
289. Prabhakar VKB, Davis JRE. *Hyperprolactinaemia*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):341-53.

290. Brunelleschi S, Zeppegno P, Risso F, Cattaneo CI, Torre E. Risperidone-associated hyperprolactinemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients. *Pharmacol Res.* 2003;48(4):405-9.
291. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125(2):152-64.
292. La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(5):929.
293. Van de Kar LD, Javed A, Zhang Y, Serres F, Raap DK, Gray TS. 5-HT_{2A} receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin, and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. *J Neurosci.* 2001;21(10):3572-3579.
294. Philip S, H. BN, H.-C. G, Catherine B, E. BL, P. RG, et al. Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse.* 1987;1(5):399-404.
295. Madaan V, Dvir Y, Wilson DR. Child and adolescent schizophrenia: pharmacological approaches. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(12):2053-68.
296. Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry.* 2002;159(8):1337-46.
297. Duval F, Guillon M-S, Mokrani M-C, Crocq M-A, Garcia Duarte F. Relationship between prolactin secretion, and plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations in adolescents with schizophreniform disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(2):255-9.
298. Pandina G, Kushner S, Karcher K, Haas M. An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of risperidone in adolescents with schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* junio de 2012;6(1):23.
299. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. [Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance]. *Encephale.* 2014;40(1):86—94.
300. Cabaleiro T, Ochoa D, López-Rodríguez R, Román M, Novalbos J, Ayuso C, et al. Effect of polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of risperidone in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.*

- 2014;29(5):459-69.
301. Saito E, Correll CU, Gallelli K, McMeniman 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;14(3):350-8.
302. Margari L, Matera E, Petruzzelli MG, Simone M, Lamanna AL, Pastore A, et al. Prolactin variations during risperidone therapy in a sample of drug-naive children and adolescents. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(2):103-8.
303. Druyts E, Zoratti MJ, Toor K, Wu P, Kanji S, Rabheru K, et al. Prolactin-related adverse events and change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):181.
304. Alice K, Jacob P, Geetha S, K. K, S. KA. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 19(9):603-6.
305. Ruan L, Hu S, Huang M, Hu J, Cai W. Efficacy and safety of long-acting risperidone on early onset schizophrenia in adolescent patients. *African J Pharm Pharmacol.* 2010;4(5):184-92.
306. Druyts E, Zoratti MJ, Toor K, Wu P, Kanji S, Rabheru K, et al. Prolactin-related adverse events and change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):181.
307. Migliardi G, Spina E, D'Arrigo C, Gagliano A, Germanò 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(8):1496-501.
308. Greenhill L, Benedetto V, Fisher P, Levine J, DAVIES M, Abikoff H, et al. Comparison of Increasingly Detailed Elicitation Methods for the Assessment of Adverse Events in Pediatric Psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(12):1488-96.
309. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc.*

- 2005;80(8):1050-7.
310. Staller J. The effect of long-term antipsychotic treatment on prolactin. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(3):317-26.
 311. Findling RL, Kusumakar V, Daneman D, Moshang T, De Smedt G, Binder C. Prolactin levels during long-term risperidone treatment in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(11):1362-9.
 312. Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Risperidone in pervasive developmental disorders. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(6):713-9.
 313. Crawford AMK, Beasley Jr. CM, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res*. 1997;26(1):41-54.
 314. Laita P, Cifuentes A, Doll A, Llorente C, Cortés 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(4):487-502.
 315. 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;12(2):83-91.
 316. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 2:55-68.
 317. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016;9(3):158-73.
 318. 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(2):158-64.
 319. Kim S-WS-Y, Chung Y-C, Lee Y-H, Lee J-H, Kim S-WS-Y, Bae K-Y, et al. Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*.

- 2012;27(5):267-74.
320. Montalvo I, Ortega L, Lopez X, Sole M, Monseny R, Franch J, et al. Changes in prolactin levels and sexual function in young psychotic patients after switching from long-acting injectable risperidone to paliperidone palmitate. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(1):46-9.
321. Hidenobu S, Keishi G, Masahiro O, Yuichi I, Hiroyuki H, Ayako M, et al. Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to paliperidone in elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(2):76-82.
322. Savitz A, Lane R, Nuamah I, Singh J, Hough D, Gopal S. Long-Term Safety of Paliperidone Extended Release in Adolescents with Schizophrenia: An Open-Label, Flexible Dose Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(7):548-57.
323. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(2):265-73.
324. Mendhekar DN, Andrade C. Galactorrhea with aripiprazole. *Can J Psychiatry*. 2005;50(4):243.
325. Saraf G, Behere R V, Venkatasubramanian G, Rao NP, Varambally S, Gangadhar BN. Hyperprolactinemia with aripiprazole: understanding the paradox. *Am J Ther*. 2014;21(3):e80-1.
326. Joseph SP. Aripiprazole-induced Hyperprolactinemia in a Young Female with Delusional Disorder. *Indian J Psychol Med*. 2016;38(3):260-2.
327. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2013;15(3):217-33.
328. Wahl R, Ostroff R. Reversal of symptomatic hyperprolactinemia by aripiprazole. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(8):1542-3
329. Shim J-C, Shin J-GK, Kelly DL, Jung D-U, Seo Y-S, Liu K-H, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(9):1404-10.
330. Wolf J, Fiedler U. Hyperprolactinemia and amenorrhea associated with olanzapine normalized after addition of aripiprazole. *J Clin Pharm Ther*.

- 2007;32(2):197-8.
331. 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(4):239-45.
 332. Kapur S, Langlois X, Vinken P, Megens AAHP, De Coster R, Andrews JS. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacological analysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3):1129-34.
 333. Alexiadis M, Whitehorn D, Woodley H, Kopala L. Prolactin elevation with quetiapine. *Am J Psychiatry*. 2002 Sep;159(9):1608-9.
 334. Stevens JR, Kymissis PI, Baker AJL. Elevated Prolactin Levels in Male Youths Treated with Risperidone and Quetiapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(6):893-900.
 335. Sethi S, Sharma M, Malik A. Dose-dependent galactorrhea with quetiapine. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(4):371.
 336. Gupta M. Low dose quetiapine induced galactorrhea: a case report. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007 Jul 24;3:12.
 337. Kwak WJ, Patel A, Haq F, Siddiqui F, Younis M, Raza S, et al. Antipsychotic-induced euprolactinemic galactorrhea in an adolescent girl: a case report. *P Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(1). pii: PCC.11101239. doi: 10.4088/PCC.11101239. Epub 2012 Feb 2.
 338. Buhagiar K, Cassar JR. Quetiapine-induced hyperprolactinemic galactorrhea in an adolescent male. *Ger J Psychiatry*. 2006; (9) 118-120
 339. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(11):1491—1498.
 340. Henderson DC, Goff DC, Connolly CE, Borba CP, Hayden D. Risperidone added to clozapine: impact on serum prolactin levels. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(8):605—608.
 341. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, Alptekin K, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone

- in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):63-72.
342. Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, McAllister V, O'Keane V, Aitchison KJ. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol*. 2008;22(3):244-53.
343. Di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2635-47.
344. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther*. 2004;26(5):649-66.
345. 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(1):60-70.
346. Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, Sharma RK, Rodriguez RA, Guillen R, et al. A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(4):415-24.
347. Pappagallo M, Silva R. The effect of atypical antipsychotic agents on prolactin levels in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(3):359-71.
348. Qiao Y, Yang F, Li C, Guo Q, Wen H, Zhu S, et al. Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone. *Psychiatry Res*. 2016;237:83-9.
349. Kucka M, Tomić M, Bjelobaba I, Stojilkovic SS, Budimirovic DB. Paliperidone and aripiprazole differentially affect the strength of calcium-secretion coupling in female pituitary lactotrophs. *Sci Rep*. Marzo de 2015;5:8902.
350. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016;9(3):158-73.
351. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007;190(2):129-134.
352. Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M, et al. Recognizing

- and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin*. 2006;15(1):177-206.
353. Calarge CA, Zimmerman B, Xie D, Kuperman S, Schlechte JA. A cross-sectional evaluation of the effect of risperidone and selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density in boys. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(3):338-47.
354. Byerly M, Suppes T, Tran Q-V, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(6):639-61.
355. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2011.
356. Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(5):596-9.
357. Keck PEJ, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1651-8.
358. Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L. Establishment of reference ranges for prolactin in neonates, infants, children and adolescents. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1993; 31(7), 447-452
359. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1523-631.
360. Johnston JM, Amico JA. A prospective longitudinal study of the release of oxytocin and prolactin in response to infant suckling in long term lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(4):653-7.
361. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(3):233-48.
362. Musil R, Riedel M, Spellmann I, Opgen-Rhein M, Schwarz MJ. Changes in prolactin levels as predictor of response to treatment with aripiprazole. *Brain Behav Immun*. 2009;23:S16.

363. Sogawa R, Shimomura Y, Minami C, Maruo J, Kunitake Y, Mizoguchi Y, et al. Aripiprazole-Associated Hypoprolactinemia in the Clinical Setting. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(4).
364. Byerly MJ, Marcus RN, Tran Q-V, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res.* 2009;107(2-3):218-22.
365. Chirico V, Cannavo S, Lacquaniti A, Salpietro V, Mandolino M, Romeo PD, et al. Prolactin in obese children: a bridge between inflammation and metabolic-endocrine dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(4):537-44.
366. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. A Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study of Aripiprazole in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(11):1110-9.
367. 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(11):1432-41.
368. Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal.* 2006;2(1):23.
369. Bou Khalil R, Richa S. Thyroid Adverse Effects of Psychotropic Drugs: A Review. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(6).
370. Liappas J, Paparrigopoulos T, Mourikis I, Soldatos C. Hypothyroidism induced by quetiapine: A case report [1]. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2006.
371. Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(1):80—84.
372. Iversen T, Steen NE, Birkeland KI, Mørch RH, Reponen EJ, Anderssen JF, et al. T229. Antipsychotic Drug Use And Thyroid Function In Patients With Severe Mental Disorders. *Schizophr Bull.* 2018;44(suppl_1):S205-6.
373. Church CO, Callen EC. Myxedema Coma Associated with Combination

- Aripiprazole and Sertraline Therapy. *Ann Pharmacother.* 2009;43(12):2113-6.
374. Collu R, Jéquier J-C, Leboeuf G, Letarte J, Ducharme JR. Endocrine effects of pimozone, a specific dopaminergic blocker. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(5):981-4.
375. Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla V V. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(7):930-4.
376. Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. *Acta Neurol Scand.* 2018;67(4):235-41.
377. Ericsson U-B, Bjerre I, Forsgren M, Ivarsson SA. Thyroglobulin and Thyroid Hormones in Patients on Long-Term Treatment with Phenytoin, Carbamazepine, and Valproic Acid. *Epilepsia.* 2018;26(6):594-6.
378. Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, Banna D El, Najjar S. Risk Factors for Development of Subclinical Hypothyroidism during Valproic Acid Therapy. *J Pediatr.* 2007;151(2):178-81.
379. Tauboll E, Isojarvi JI, Harbo HF, Pakarinen AJ, Gjerstad L. Long-term valproate treatment induces changes in ovarian morphology and serum sex steroid hormone levels in female Wistar rats. *Seizure.* 1999;8(8):490-3.
380. Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla V V, et al. Thyroid Function in Men Taking Carbamazepine, Oxcarbazepine, or Valproate for Epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(7):930-4.
381. Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(1):81-6.
382. Greeley GHJ, Jahnke G, Nicholson GF, Kizer JS. Decreased serum 3,5,3'-triiodothyronine and thyroxine levels accompanying acute and chronic ritalin treatment of developing rats. *Endocrinology.* 1980;106(3):898-904.
383. Bereket A, Turan S, Karaman MG, Haklar G, Ozbay F, Yazgan MY. Height, weight, IGF-I, IGFBP-3 and thyroid functions in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: effect of methylphenidate treatment. *Horm Res.*

- 2005;63(4):159-64.
384. Blanco AC, Longás AF, Dehesa EM, Aizpún JIL. Valores de referencia de FSH, LH, testosterona total, testosterona libre, 17- β -estradiol y SHBG en niños sanos zaragozanos. *An Esp Pediatr.* 1999;51:159-66.
385. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev.* 2000;21(1):5-22.
386. Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, Chin WW. Molecular Biology of the Pituitary Gonadotropins. *Endocr Rev.* 1990;11(1):177-99.
387. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Recent Prog Horm Res.* 1976;32:161-243.
388. Kaneda Y, Ohmori T. Impact of risperidone medication on quality of life and gonadal axis hormones in schizophrenia male patients with acute exacerbation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(3):247-52.
389. Kishimoto T, Watanabe K, Shimada N, Makita K, Yagi G, Kashima H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(3):385-91.
390. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(2):109-14.
391. Roke Y, van Harten PN, Buitelaar JK, Tenback DE, de Rijke YB, Boot AM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and testosterone levels in boys. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(4):235-40.
392. Grumbach MM. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 6:1439-55.
393. Klein KO, Martha PMJ, Blizzard RM, Herbst T, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. II. Estrogen levels as determined by an ultrasensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3203-7.

394. Klein KO, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP, Cutler GBJ. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest.* 1994;94(6):2475-80.
395. Courant F, Aksglaede L, Antignac J-P, Monteau F, Sorensen K, Andersson A-M, et al. Assessment of circulating sex steroid levels in prepubertal and pubertal boys and girls by a novel ultrasensitive gas chromatography-tandem mass spectrometry method. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):82-92.
396. Janfaza M, Sherman TI, Larmore KA, Brown-Dawson J, Klein KO. Estradiol levels and secretory dynamics in normal girls and boys as determined by an ultrasensitive bioassay: a 10 year experience. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(7):901-9.
397. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res.* 1997;48(3):95-102.
398. Ded L, Sebkova N, Cerna M, Elzeinova F, Dostalova P, Peknicova J, et al. In vivo exposure to 17beta-estradiol triggers premature sperm capacitation in cauda epididymis. *Reproduction.* 2013;145(3):255-63.
399. Kaushik MC, Misro MM, Sehgal N, Nandan D. Effect of chronic oestrogen administration on androgen receptor expression in reproductive organs and pituitary of adult male rat. *Andrologia.* 2010;42(3):193-205.
400. González-Albarrán O, Fraile J, García Robles R. Fisiología de las glándulas suprarrenales. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2000;8(21):1097-101.
401. McMahon AW, Dal Pan G. Assessing Drug Safety in Children — The Role of Real-World Data. *N Engl J Med.* 2018;378(23):2155-7.
402. Menard M-L, Thümmeler S, Auby P, Askenazy F. Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naive children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2014;8:18.
403. Egberts K, Karwautz A, Plener PL, Mehler-Wex C, Kolch M, Dang S-Y, et al. [Pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2015;43(1):21-8.

404. Garrison LPJ, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2007;10(5):326-35.
405. National Institute for health and care excellence, (NICE). *Psychosis and schizophrenia in children and young people.* Vol. 2013, NICE. 2013.
406. Gothefors D, Adolfsson R, Attvall S, Erlinge D, Jarbin H, Lindström K, et al. Swedish clinical guidelines—prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders. *Nord J Psychiatry.* 2010;64(5):294-302.

9. ABREVIATURAS



AEPNYA	Asociación Española de Psiquiatría del Niño y el Adolescente
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AP	Antipsicóticos
APG	Antipsicóticos de primera generación
ARI	Aripiprazol
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
ASG	Antipsicóticos de segunda generación
CK	Creatina kinasa
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DALYS	Años de vida ajustados por discapacidad; Disability Adjusted Life Years
DE	Desviación estándar
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DM tipo 2	Diabetes Mellitus tipo 2
ENSE	Encuesta nacional de Salud
EUA	Estados Unidos de América
EMA	European Medicines Agency
EMACK	Elevación Masiva Asintomática de Creatina Kinasa
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormona Folículo estimulante
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IMC	Índice de masa corporal
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
Kg	Kilogramos
Ki	Constante de inhibición
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad.
LH	Hormona luteinizante
m	Metros
MHRN	Mental Health Research Network
Ms	Milisegundos
NA	No aplica
OLA	Olanzapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIP	Planes de investigación pediátrica
PRL	Prolactina
QUE	Quetiapina
QTc	Intervalo QT corregido
RIS	Risperidona
SEP	Síntomas extrapiramidales
SEYPNA	Sociedad Española de Psiquiatría y Psicoterapia del Niño y el
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SM	Síndrome Metabólico
SMURF	Safety Monitoring Uniform Report Form
SNM	Síndrome neuroléptico maligno
TAB	Trastorno Afectivo Bipolar
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEA	Trastorno del espectro autista
TdP	Torsades des pointes

TOC	Trastorno Obsesivo Compulsivo
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina sérica libre

**10. ÍNDICE DE
TABLAS**



TABLA 1 DESCRIPCIÓN DE TRASTORNOS MENTALES QUE SE IDENTIFICAN COMO ÁREAS DE PRIORIDAD	23
TABLA 2 PREVALENCIA DE ENFERMEDAD MENTAL PEDIÁTRICA POR REGIONES DEL MUNDO	24
TABLA 3 USO DE ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN EUA.....	28
TABLA 4 USO DE AP EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN EUROPA	31
TABLA 5 INDICACIONES TERAPÉUTICAS Y LOS RANGOS DE EDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN APROBADOS PARA LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN ESPAÑA	37
TABLA 6 INDICACIONES TERAPÉUTICAS Y LOS RANGOS DE EDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN APROBADOS PARA LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN ESPAÑA	38
TABLA 7 ESTUDIOS DE <i>USO OFF LABEL</i> DE AP EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.....	41
TABLA 8 PRINCIPALES VÍAS DE METABOLIZACIÓN DE LOS AP.....	50
TABLA 9 FARMACOCINÉTICA DE LOS AP EN NIÑOS Y ADOLESCENTES	52
TABLA 10 AFINIDAD DE LOS AP SELECCIONADOS PARA NEURORRECEPTORES RELEVANTES (144).....	56
TABLA 11 MÉTODOS DE MONITORIZACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS DE PSICOFÁRMACOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA	69
TABLA 12 ESTRATEGIAS DE MONITORIZACIÓN Y MANEJO SUGERIDAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS AP POR CORRELL (164).....	74
TABLA 13 GRUPOS FARMACOLÓGICOS Y FÁRMACOS COMO SE AGRUPAN EN EL REGISTRO SENTIA	91
TABLA 14 PARÁMETROS ANALÍTICOS DEL REGISTRO SENTIA	93
TABLA 15 RANGOS NORMALES DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS ENDOCRINOS	101
TABLA 16 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS EN EL INICIO DEL SEGUIMIENTO	109
TABLA 17 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS	110
TABLA 18 PARÁMETROS ANALÍTICOS EN EL MOMENTO DE LA INCLUSIÓN	111
TABLA 19 TRATAMIENTO AP EN EL MOMENTO DE LA INCLUSIÓN	112
TABLA 20 TIEMPO DE EXPOSICIÓN CON AP	113
TABLA 21 DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS QUE MOTIVARON LA PRESCRIPCIÓN DE AP	114
TABLA 22 SÍNTOMAS O COMORBILIDADES QUE MOTIVARON LA PRESCRIPCIÓN DE AP	115
TABLA 23 TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO CONCOMITANTE EN EL MOMENTO DE LA INCLUSIÓN	115
TABLA 24 TRATAMIENTO AP EN LA POBLACIÓN PACIENTES/EXPOSICIÓN EN RELACIÓN CON EL TIEMPO MEDIO DE EXPOSICIÓN Y CON LA DOSIS RECIBIDA	117
TABLA 25 ALTERACIONES ENDOCRINAS PRODUCIDAS POR AP.....	119
TABLA 26 INCIDENCIA DE ALTERACIONES EN LOS NIVELES DE PROLACTINA PARA CADA UNO DE LOS AP.....	120
TABLA 27 NIVELES DE PROLACTINA EN NIÑOS VARONES Y NIÑAS CON HIPERPROLACTINEMIA.....	123
TABLA 28 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE HIPERPROLACTINEMIA.....	125
TABLA 29 ESTADIOS DE DESARROLLO PUBERAL E HIPERPROLACTINEMIA.....	126
TABLA 30 DOSIS DE AP E HIPERPROLACTINEMIA.....	127
TABLA 31 INCIDENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA RELACIONADA CON ARIPIRAZOL	128
TABLA 32 INCIDENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA RELACIONADA CON PALIPERIDONA	129
TABLA 33 INCIDENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA RELACIONADA CON RISPERIDONA.....	130
TABLA 34 NIVELES DE PROLACTINA EN VARONES Y NIÑAS CON HIPOPROLACTINEMIA	134

TABLA 35 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE HIPOPROLACTINEMIA	135
TABLA 36 ESTADIOS DE DESARROLLO PUBERAL E HIPOPROLACTINEMIA.....	137
TABLA 37 DOSIS DE AP E HIPOPROLACTINEMIA.....	138
TABLA 38 INCIDENCIA DE HIPOPROLACTINEMIA RELACIONADA CON ARIPIPAZOL	139
TABLA 39 INCIDENCIA DE ALTERACIONES EN LOS NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS PARA CADA UNO DE LOS AP.....	140
TABLA 40 NIVELES DE TSH EN VARONES Y NIÑAS CON AUMENTO DE TSH	143
TABLA 41 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE AUMENTO DE TSH	144
TABLA 42 DOSIS DE AP Y AUMENTO DE TSH	145
TABLA 43 NIVELES DE AUMENTO DE T3	148
TABLA 44 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE AUMENTO DE T3	149
TABLA 45 DOSIS DE AP Y AUMENTO DE T3	150
TABLA 46 INCIDENCIA DE AUMENTO DE T3 RELACIONADA CON ARIPIPAZOL	151
TABLA 47 INCIDENCIA DE AUMENTO DE T3 RELACIONADA CON OLANZAPINA	152
TABLA 48 INCIDENCIA DE AUMENTO DE T3 RELACIONADA CON PALIPERIDONA.....	153
TABLA 49 INCIDENCIA DE AUMENTO DE T3 RELACIONADA CON PIMOZIDA.....	154
TABLA 50 INCIDENCIA DE AUMENTO DE T3 RELACIONADA CON RISPERIDONA	155
TABLA 51 INCIDENCIA DE DESCENSO DE FSH PARA CADA AP.....	157
TABLA 52 NIVELES DE DESCENSO DE FSH.....	160
TABLA 53 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE DESCENSO DE FSH	161
TABLA 54 ESTADIOS DE DESARROLLO PUBERAL Y DESCENSO DE FSH	162
TABLA 55 DOSIS DE AP Y DESCENSO DE FSH	163
TABLA 56 DESCENSO DE FSH RELACIONADO CON ARIPIPAZOL	164
TABLA 57 DESCENSO DE FSH RELACIONADO CON RISPERIDONA.....	165
TABLA 58 INCIDENCIA DE AUMENTO DE LH PARA CADA AP	167
TABLA 59 NIVELES DE AUMENTO DE LH.....	170
TABLA 60 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE AUMENTO DE LH	171
TABLA 61 ESTADIOS DE DESARROLLO PUBERAL Y AUMENTO DE LH	172
TABLA 62 DOSIS DE AP Y AUMENTO DE LH	173
TABLA 63 INCIDENCIA DE AUMENTO DE 17-BETA ESTRADIOL PARA CADA AP.....	174
TABLA 64 NIVELES DE AUMENTO DE 17-BETA ESTRADIOL	177
TABLA 65 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE AUMENTO DE 17-BETA ESTRADIOL.....	178
TABLA 66 ESTADIOS DE DESARROLLO PUBERAL Y AUMENTO DE 17 BETA ESTRADIOL.....	179
TABLA 67 DOSIS DE AP Y AUMENTO DE 17-BETA ESTRADIOL.....	180
TABLA 68 AUMENTO DE 17-BETA ESTRADIOL RELACIONADO CON ARIPIPAZOL.....	181
TABLA 69 AUMENTO DE 17-BETA ESTRADIOL RELACIONADO CON OLANZAPINA.....	182
TABLA 70 AUMENTO DE 17-BETA ESTRADIOL RELACIONADO CON PALIPERIDONA	183
TABLA 71 AUMENTO DE 17-BETA ESTRADIOL RELACIONADO CON RISPERIDONA	184
TABLA 72 INCIDENCIA DE AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA PARA CADA AP	186

TABLA 73 NIVELES DE AUMENTO DE 17-OH PROGESTERONA	189
TABLA 74 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA	190
TABLA 75 ESTADIOS DE DESARROLLO PUBERAL Y AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA	191
TABLA 76 DOSIS DE AP Y AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA	192
TABLA 77 AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA RELACIONADA CON ARIPIPAZOL.....	193
TABLA 78 AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA RELACIONADA CON OLANZAPINA	194
TABLA 79 AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA RELACIONADA CON PALIPERIDONA	195
TABLA 80 AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA RELACIONADA CON RISPERIDONA.....	197
TABLA 81 INCIDENCIA DE DESCENSO DE 17 OH PROGESTERONA PARA CADA AP	198
TABLA 82 NIVELES DE DESCENSO DE 17-OH PROGESTERONA	201
TABLA 83 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE DESCENSO DE 17 OH PROGESTERONA	202
TABLA 84 ESTADIOS DE DESARROLLO PUBERAL Y DESCENSO DE 17 OH PROGESTERONA	203
TABLA 85 DOSIS DE AP Y DESCENSO DE 17 OH PROGESTERONA	204
TABLA 86 DESCENSO DE 17 OH PROGESTERONA RELACIONADA CON ARIPIPAZOL	205
TABLA 87 DESCENSO DE 17 OH PROGESTERONA RELACIONADA CON RISPERIDONA.....	206
TABLA 88 INCIDENCIA DE AUMENTO DE TESTOSTERONA PARA CADA AP	207
TABLA 89 NIVELES DE AUMENTO DE TESTOSTERONA LIBRE.....	210
TABLA 90 NIVELES DE AUMENTO DE TESTOSTERONA TOTAL	210
TABLA 91 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE AUMENTO DE TESTOSTERONA	212
TABLA 92 ESTADIOS DE DESARROLLO PUBERAL Y AUMENTO DE TESTOSTERONA.....	213
TABLA 93 DOSIS DE AP Y AUMENTO DE TESTOSTERONA.....	214
TABLA 94 AUMENTO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON ARIPIPAZOL	215
TABLA 95 AUMENTO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON OLANZAPINA	216
TABLA 96 INCIDENCIA DE AUMENTO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON PALIPERIDONA	217
TABLA 97 INCIDENCIA DE AUMENTO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON RISPERIDONA.....	218
TABLA 98 INCIDENCIA DE DESCENSO DE TESTOSTERONA PARA CADA AP	220
TABLA 99 NIVELES DE DESCENSO DE TESTOSTERONA LIBRE.....	223
TABLA 100 NIVELES DE DESCENSO DE TESTOSTERONA TOTAL	223
TABLA 101 ANÁLISIS DE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE DESCENSO DE TESTOSTERONA	225
TABLA 102 ESTADIOS DE DESARROLLO PUBERAL Y DESCENSO DE TESTOSTERONA.....	226
TABLA 103 DOSIS DE AP Y DESCENSO DE TESTOSTERONA.....	227
TABLA 104 INCIDENCIA DE DESCENSO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON ARIPIPAZOL	228
TABLA 105 INCIDENCIA DE DESCENSO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON OLANZAPINA	229
TABLA 106 INCIDENCIA DE DESCENSO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON PALIPERIDONA	230
TABLA 107 INCIDENCIA DE DESCENSO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON RISPERIDONA.....	231

**11. ÍNDICE DE
FIGURAS**



FIGURA 1 FÓRMULA PARA DETERMINAR EL <i>Z-SCORE</i>	99
FIGURA 2 HIPERPROLACTINEMIA RELACIONADA CON AP EN PACIENTES <i>NAÏVE</i>	122
FIGURA 3 HIPERPROLACTINEMIA RELACIONADA CON AP EN PACIENTES <i>NO NAÏVE</i>	122
FIGURA 4 N° DE CASOS DE HIPERPROLACTINEMIA RELACIONADA CON PALIPERIDONA	130
FIGURA 5 N° DE CASOS DE HIPERPROLACTINEMIA RELACIONADA CON RISPERIDONA	131
FIGURA 6 HIPOPROLACTINEMIA EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NO NAÏVE</i>	133
FIGURA 7 HIPOPROLACTINEMIA EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NAÏVE</i>	133
FIGURA 8 N° DE CASOS DE HIPOPROLACTINEMIA RELACIONADA CON ARIPIPAZOL	139
FIGURA 9 AUMENTO DE TSH EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN TOTAL	142
FIGURA 10 AUMENTO DE T3 EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN EN PACIENTES <i>NO NAÏVE</i>	147
FIGURA 11 AUMENTO DE T3 EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NAÏVE</i>	147
FIGURA 12 N° DE CASOS DE AUMENTO T3 RELACIONADA CON ARIPIPAZOL.....	151
FIGURA 13 N° DE CASOS DE AUMENTO T3 RELACIONADA CON RISPERIDONA	155
FIGURA 14 DESCENSO DE FSH EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NO NAÏVE</i>	159
FIGURA 15 DESCENSO DE FSH EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NAÏVE</i>	159
FIGURA 16 N° DE CASOS DE DESCENSO DE FSH RELACIONADA CON ARIPIPAZOL	165
FIGURA 17 N° DE CASOS DE DESCENSO DE FSH RELACIONADA CON RISPERIDONA.....	166
FIGURA 18 AUMENTO DE LH EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN TOTAL	169
FIGURA 19 AUMENTO DE 17-BETA ESTRADIOL EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NAÏVE</i>	176
FIGURA 20 AUMENTO DE 17-BETA ESTRADIOL EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NO NAÏVE</i>	176
FIGURA 21 AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NAÏVE</i>	188
FIGURA 22 AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NO NAÏVE</i>	188
FIGURA 23 N° DE CASOS DE AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA RELACIONADA CON ARIPIPAZOL	194
FIGURA 24 N° DE CASOS DE AUMENTO DE 17 OH PROGESTERONA RELACIONADA CON RISPERIDONA	197
FIGURA 25 DESCENSO DE 17 OH PROGESTERONA EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN TOTAL	200
FIGURA 26 AUMENTO DE TESTOSTERONA EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NAÏVE</i>	209
FIGURA 27 AUMENTO DE TESTOSTERONA EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NO NAÏVE</i>	209
FIGURA 28 N° DE CASOS DE AUMENTO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON ARIPIPAZOL	216
FIGURA 29 N° DE CASOS DE AUMENTO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON RISPERIDONA	219
FIGURA 30 DESCENSO DE TESTOSTERONA EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NAÏVE</i>	222
FIGURA 31 DESCENSO DE TESTOSTERONA EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN <i>NO NAÏVE</i>	222
FIGURA 32 N° DE CASOS DE DISMINUCIÓN DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON ARIPIPAZOL	228
FIGURA 33 N° DE CASOS DE DESCENSO DE TESTOSTERONA RELACIONADA CON RISPERIDONA	231

12. ANEXOS



ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	335
ANEXO 2 ALTERACIONES ENDOCRINAS	339
ANEXO 3 INFORMES DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	345
ANEXO 4 RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO FINANCIADO CON FONDOS PÚBLICOS	348
ANEXO 5 RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO.....	352
ANEXO 6 HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TUTORES	355
ANEXO 7 HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA NIÑOS DE 12 O MÁS AÑOS DE EDAD	358

Anexo 1 Características Demográficas

Tabla de Anexos 1 Historia médica personal

Historia médica personal	N=59 (46,1 %)
Antecedentes personales médicos	
Diabetes	2 (1,6)
Obesidad	10 (7,8)
Dislipidemia	7 (5,5)
Enfermedad cardiovascular (congénita o adquirida)	4 (3,1)
Desórdenes endocrinos	15 (11,7)
Hiperprolactinemia	1 (0,8)
Alteración de la función tiroidea	6 (4,7)
Hipocondroplasia	2 (1,6)
Aumento de androstenediona	1 (0,8)
Pubertad precoz	1 (0,8)
Síndrome de Klinefelter	2 (1,6)
Mutación FOX L2 9	1 (0,8)
Útero bicorne (S. de Wunderlich)	1 (0,8)
Desórdenes neurológicos	21 (16,4)
Síndrome de Angelman	8 (6,3)
Epilepsia y convulsiones febriles	6 (4,7)
Alteraciones del cuerpo caloso	2 (1,6)
Antecedentes de meningoencefalitis	1 (0,8)
Parálisis cerebral	1 (0,8)
Cefalea	1 (0,8)
Tics	1 (0,8)
Antecedente de disquinesia con risperidona	1 (0,8)
Desórdenes de los órganos de los sentidos	10 (7,8)
Astigmatismo y miopía	3 (2,3)
Glaucoma bilateral	1 (0,8)
Estrabismo	3 (2,3)
Otitis	3 (2,3)
Desórdenes respiratorios	7 (5,4)
Asma	3 (2,3)
Broncoespasmo	1 (0,8)
Bronquiolitis	1 (0,8)
Antecedente de distrés respiratorio	1 (0,8)
Antecedente de neumonía	1 (0,8)
Desórdenes hematológicos	3 (2,3)
Trastorno de la coagulación	1 (0,8)
Hemofilia	1 (0,8)
Ferropenia	1 (0,8)
Desórdenes digestivos	8 (6,25)
Enfermedad inflamatoria intestinal	1 (0,8)
Celiaquía	2 (1,6)

Continuación Tabla de Anexos 1 Historia médica personal

Historia médica personal (Cont)	N=59 (46,1%)
Hernia de Hiato	1 (0,8)
Antecedente de enterocolitis	1 (0,8)
Síndrome de Gilbert	1 (0,8)
Infarto graso epiploico	1 (0,8)
Apendicetomía	1 (0,8)
Desórdenes dermatológicos	4 (3,1)
Dermatitis atópica	3 (2,3)
Vitíligo	1 (0,8)
Desórdenes musculo esqueléticos	4 (3,1)
Fibromialgia	1 (0,8)
Hiperlaxitud patellar	1 (0,8)
Enfermedad de Perthes	1 (0,8)
Displasia de cadera	1 (0,8)
Otros	5 (3,9)
Agenesia renal	1 (0,8)
Síndrome de Smith Magenis	1 (0,8)
Síndrome alcohólico Fetal	1 (0,8)
Varicela	1 (0,8)
Alergia a frutos secos	1 (0,8)

Tabla de Anexos 2 Antecedentes familiares médicos

Antecedentes familiares médicos** n (%)	N= 60 (46,9%)
Diabetes mellitus	21 (16,4)
Obesidad	16 (12,5)
Hipercolesterolemia	15 (11,7)
Hipertensión arterial	11 (8,6)
Desórdenes endocrinos	5 (3,9)
Desórdenes cardiovasculares	16 (12,5)
Desórdenes neurológicos	10 (7,8)
Desórdenes hematológicos	1 (0,8)
Desórdenes respiratorios	1 (0,8)
Desórdenes reumatológicos	1 (0,8)
Otros	6 (4,7)
Hepatitis vírica	1 (0,8)
Cáncer de mama	1 (0,8)
Cáncer de pulmón	1 (0,8)
Linfoma de Hodgkin	1 (0,8)
Cáncer seminal	1 (0,8)
Hígado graso	1 (0,8)

Continuación Tabla de Anexos 2 Antecedentes familiares médicos

Antecedentes familiares médicos** n (%)	N= 60 (46,9%)
Antecedentes familiares psiquiátricos	36 (28,1)
Trastornos afectivos	15 (11,7)
Trastorno de ansiedad	8 (6,3)
Trastorno psicótico	3 (2,3)
Trastorno del espectro autista	4 (3,1)
Trastorno por uso de sustancias	7 (5,5)
Trastorno del comportamiento	1 (0,8)
Trastorno de déficit de atención e hiperactividad	3 (2,3)
Retraso madurativo	1 (0,8)

**Familiares de primer grado.

Tabla de Anexos 3 Tratamiento no farmacológico y hábitos de salud

Tratamiento no farmacológico y hábitos de salud	n total (%)
Tratamiento no farmacológico	61 (47,7)
Psicólogo	40 (31,3)
Logopeda	15 (11,7)
Psicopedagogo	20 (15,6)
Psicomotricista	5 (3,9)
Terapia ocupacional	1 (0,8)
Hospital de día	3 (2,3)
Musicoterapia	1 (0,8)
Hábitos de salud al momento de la inclusión	
Horas de ejercicio semanales (# horas/semana), media (DE)	2,6 (2,4)
Percepción (positiva) de si la cantidad y el tipo de comida eran adecuados para la edad del paciente (si) n (%)	73 (57)
Desayuno diario n (%)	95 (74,2)
Raciones de comidas rápidas/ bollería a la semana (raciones/semana), media (DE)	1,48 (2,6)
Consumo habitual de verduras n (%)	103 (80,5)
Raciones de fruta al día (raciones/día) media (DE)	1,4 (1,3)
Consumo habitual de pescado n (%)	102 (79,7)
Consumo de tóxicos	3 (2,3)
Terapias alternativas***n (%)	6 (4,7)

*** Incluye ingesta de Ácidos Omega 3, tila, ácido oleico, acupuntura, melatonina y valeriana.

Tabla de Anexos 4 Diagnósticos y síntomas que motivaron la prescripción de AP por grupos de edad

Diagnósticos y síntomas que motivaron la prescripción de AP por grupos de edad		< 8 años %	8-14 años %	>14 años %
Diagnósticos psiquiátricos¹	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad	17,6	40,3	35,3
	Trastorno disocial	5,9	3,9	5,9
	Trastorno negativista desafiante	0	10,4	5,9
	Trastorno de comportamiento no especificado/conducta	23,5	39	29,4
	Trastorno psicótico	0	1,3	11,8
	Trastorno del espectro autista (incluye Asperger)	52,9	23,4	14,7
	Trastorno de ansiedad	0	6,5	14,7
	Trastorno de Gilles de la Tourette	0	3,9	2,9
	Trastorno depresivo	0	3,9	8,8
	Trastorno de conducta alimentaria	0	1,3	2,9
	Trastorno del vínculo	5,9	2,6	0
	Trastorno de estrés post-traumático	0	1,3	0
	Trastorno obsesivo compulsivo	0	2,6	8,8
	Trastorno disociativo	0	1,3	0
	Trastorno del neurodesarrollo	0	1,3	0
	Trastorno de interacción social	0	1,3	0
Trastorno somatomorfo	0	0	2,9	
Síntomas que motivan la prescripción de AP	Tricotilomanía	0	0	2,9
	Retraso mental	17,6	19,5	11,8
	Agresividad	11,8	13	8,8
	Alucinaciones auditivas	0	1,3	0
	Estereotipias	0	2,6	0
	Hiperactividad	5,9	0	0
	Impulsividad	0	2,6	2,9
	Irritabilidad	0	1,3	0
Trastorno por tics	5,9	7,8	2,9	

Tabla de Anexos 5 Distribución de exposiciones a AP por grupos de edad

N= 165 exposiciones	<8 años N= 19	8-14 años N= 98	>14 años N= 48	Edad al inicio Media (DE) años
Amisulprida	0	1 (1)	0	8,2
Aripiprazol	5 (26,3)	43 (43,9)	12(25)	11,6 (2,6)
Clozapina	0	0	2 (4,2)	15,7 (2,2)
Levomepromazina	0	0	1 (2,1)	16,3
Olanzapina	1 (5,3)	4 (4,1)	4 (8,3)	12,6 (3,3)
Paliperidona	1 (5,3)	5 (5,1)	10 (20,8)	14,3 (3,2)
Periciazina	0	1 (1)	0	10,2
Pimozida	1 (5,3)	3 (3,1)	1 (2,1)	12,1 (2,9)
Quetiapina	1 (5,3)	2 (2)	3 (6,3)	13,9 (3,3)
Risperidona	10 (52,6)	39 (39,8)	14 (29,2)	11,6 (2,9)
Ziprasidona	0	0	1 (2,1)	14,6

Anexo 2 Alteraciones Endocrinas

Tabla de Anexos 6 Incidencia de hiperprolactinemia relacionada con olanzapina, pimozida y quetiapina

HIPERPROLACTINEMIA	Olanzapina (N=9)	Pimozida (N=5)	Quetiapina (N=6)
n (%)	3 (33,3)	1 (20,0)	1 (16,7)
Sexo			
Hombre	3	1	1
Mujer	0	0	0
Edad Media \pm DE (Rango)	13,6 \pm 3,6 (9-16)	8	17
Sintomatología endocrina, N	1	0	0
Suspensión de tratamiento	0	0	0
Tratamiento concomitante*			
Otro antipsicótico	1	0	1
Ansiolíticos	1	0	0
Hipnóticos	1	0	0
Antidepresivos	1	0	0
Fármacos para el TDHA	0	0	1
Antiepilépticos	0	0	0
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición			
Mínimo de aparición	38 días	70 días	154 días
Máximo	42,4 meses		
Nivel alcanzado (ng/ml)	38,9	25,2	49,0

*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes

Tabla de Anexos 7 Incidencia de hipoprolactinemia relacionada con olanzapina, paliperidona y risperidona

HIPOPROLACTINEMIA	Olanzapina (N=9)	Paliperidona (N=16)	Risperidona (N=63)
n (%)	1 (11,1)	1 (6,3)	2 (3,2)
Sexo			
Hombre	1	1	2
Mujer	0	0	0
Edad Media \pm DE (Rango)	13	12,4	8,5 \pm 2,1 (7-10)
Sintomatología endocrina, N	0	0	2
Suspensión de tratamiento	0	0	0
Tratamiento concomitante*			
Otro antipsicótico	0	1	0
Ansiolíticos	0	1	0
Hipnóticos	1	0	0
Antidepresivos	0	0	0
Fármacos para el TDHA	0	0	0
Antiepilépticos	0	0	0
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición			
Mínimo de aparición	5 años	10 meses	18 meses
Máximo			25 meses
Nivel alcanzado (ng/ml)	1,5	0,4	1,3

*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes

Tabla de Anexos 8 Incidencia de aumento de TSH relacionada con aripiprazol, olanzapina, paliperidona, quetiapina y risperidona

AUMENTO DE TSH	Aripiprazol (N=60)	Olanzapina (N=9)	Paliperidona (N=16)	Quetiapina (N=6)	Risperidona (N=63)
n (%)	3 (5,0)	2 (22,2)	2 (12,5)	1 (16,7)	1 (1,6)
Sexo					
Hombre	2	1	0	1	0
Mujer	1	1	2	0	1
Edad Media \pm DE (Rango)	13,0 \pm 2,0 (11-15)	11 \pm 7 (6-16)	11 \pm 5,67 (7-15)	11	12
Sintomatología endocrina, N	2	2	1	0	0
Suspensión de tratamiento	0	0	0	0	0
Tratamiento concomitante*					
Otro antipsicótico	0	1	0	0	0
Ansiolíticos	0	0	0	0	0
Hipnóticos	1	1	0	0	0
Antidepresivos	0	0	0	0	0
Fármacos para el TDHA	0	0	1	1	0
Antiepilépticos	2	2	1	0	0
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición					
Mínimo de aparición	1 mes	1,3 meses	14 días	35 meses	6 meses
Máximo	9 meses	42 meses	31 días	-	-
Nivel alcanzado (μ U/ml)	9,67	7,41	7,63	6,79	5,43
*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes					

Tabla de Anexos 9 Incidencia de aumento de T3 relacionada con quetiapina

AUMENTO T3	Quetiapina (N=6)
n (%)	2 (33,3)
Sexo	
Hombre	2
Mujer	0
Edad Media \pm DE (Rango)	14 \pm 1,4 (13-15)
Sintomatología endocrina, N	1
Suspensión de tratamiento	0
Tratamiento concomitante*	
Otro antipsicótico	0
Ansiolíticos	0
Hipnóticos	0
Antidepresivos	1
Fármacos para el TDHA	0
Antiepilépticos	0
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición	
Mínimo de aparición	5 meses
Máximo	12 meses
Nivel alcanzado (pg/ml)	4,76
*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes	

Tabla de Anexos 10 Incidencia de descenso de FSH relacionada con olanzapina, paliperidona, pimozida y quetiapina

DESCENSO DE FSH	Olanzapina (N=9)	Paliperidona (N=16)	Pimozida (N=5)	Quetiapina (N=6)
n (%)	3 (33,3)	1 (6,2)	1 (20,0)	1 (16,7)
Sexo				
Hombre	3	0	1	1
Mujer	0	1	0	0
Edad Media \pm DE (Rango)	12,7 \pm 2,6 (9-15)	7,0	7,8	13,0
Sintomatología endocrina, N	0	1	0	1
Suspensión de tratamiento	0	0	0	0
Tratamiento concomitante*				
Otro antipsicótico	0	0	0	0
Ansiolíticos	1	0	1	0
Hipnóticos	0	0	0	0
Antidepresivos	1	0	0	1
Fármacos para el TDHA	2	0	0	1
Antiepilépticos	0	1	0	0
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición				
Mínimo de aparición	28 días	42 días	8 días	12 meses
Máximo	9 meses			
Nivel alcanzado (mUI/ml)	1,3	0,6	0,6	1,0
*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes				

Tabla de Anexos 11 Incidencia de aumento de LH relacionada con aripiprazol, olanzapina y risperidona

AUMENTO DE LH	Aripiprazol (N=60)	Olanzapina (N=9)	Risperidona (N=63)
n (%)	2 (3,3)	2 (22,2)	3 (4,8)
Sexo			
Hombre	2	2	3
Mujer	0	0	0
Edad Media + DE (Rango)	13 + 2,8 (11-15)	12,5 + 3,5 (10-15)	12 + 4,6 (7-16)
Sintomatología endocrina, N	1	1	2
Suspensión de tratamiento	0	0	0
Tratamiento concomitante*			
Otro antipsicótico	0	0	0
Ansiolíticos	0	1	0
Hipnóticos	0	0	0
Antidepresivos	0	1	2
Fármacos para el TDHA	2	1	1
Antiepilépticos	0	1	1
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición			
Mínimo de aparición	13 días	9 meses	9 meses
Máximo	44 meses	11 meses	12 meses
Nivel alcanzado (mUI/ml)	10,0	9,0	10,0
*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes			

Tabla de Anexos 12 Incidencia de aumento de 17 Beta estradiol relacionada con quetiapina

AUMENTO 17 BETA- ESTRADIOL	Quetiapina (N=6)
n (%)	1 (16,7)
Sexo	
Hombre	1
Mujer	0
Edad Media ± DE (Rango)	16
Sintomatología endocrina, N	0
Suspensión de tratamiento	0
Tratamiento concomitante*	
Otro antipsicótico	0
Ansiolíticos	0
Hipnóticos	0
Antidepresivos	0
Fármacos para el TDHA	1
Antiepilépticos	0
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición	
Mínimo de aparición	5 meses
Máximo	-
Nivel alcanzado (pg/ml)	67,0
*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes	

Tabla de Anexos 13 Incidencia de aumento de 17 OH progesterona relacionada con pimozida.

AUMENTO 17 OH PROGESTERONA	Pimozida (N=5)
n (%)	2 (40,0)
Sexo	
Hombre	2
Mujer	0
Edad Media \pm DE (Rango)	16 \pm 1,4 (15-17)
Sintomatología endocrina, N	0
Suspensión de tratamiento	0
Tratamiento concomitante*	
Otro antipsicótico	0
Ansiolíticos	1
Hipnóticos	0
Antidepresivos	0
Fármacos para el TDHA	1
Antiepilépticos	0
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición	
Mínimo de aparición	18 meses
Máximo	28 meses
Nivel alcanzado (pg/ml)	4,40
*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes	

Tabla de Anexos 14 Incidencia de descenso de 17 OH progesterona relacionada con paliperidona y quetiapina

DESCENSO DE 17 OH PROGESTERONA	Paliperidona (N=16)	Quetiapina (N=6)
n (%)	1 (6,2)	1 (16,7)
Sexo		
Hombre	1	1
Mujer	0	0
Edad Media \pm DE (Rango)	11,67	16,0
Sintomatología endocrina, N	0	0
Suspensión de tratamiento	0	0
Tratamiento concomitante*		
Otro antipsicótico	0	0
Ansiolíticos	0	1
Hipnóticos	0	0
Antidepresivos	0	1
Fármacos para el TDHA	0	0
Antiepilépticos	0	0
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición		
Mínimo de aparición	1,76 meses	6 meses
Máximo	0	-
Nivel alcanzado (pg/ml) (17 OH Progesterona)	0,20 pg/ml	0,00 pg/ml
*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes		

Tabla de Anexos 15 Incidencia de aumento de testosterona relacionada con pimozida y quetiapina

AUMENTO TESTOSTERONA	Pimozida (N=5)	Quetiapina (N=6)
n (%)	2 (40,0)	1 (16,7)
Sexo		
Hombre	2	1
Mujer	0	0
Edad Media \pm DE (Rango)	12,5 \pm 0,7 (13,14)	16,0
Sintomatología endocrina, N	2	0
Suspensión de tratamiento	0	0
Tratamiento concomitante*		
Otro antipsicótico	0	0
Ansiolíticos	0	0
Hipnóticos	0	0
Antidepresivos	1	0
Fármacos para el TDHA	1	0
Antiepilépticos	0	0
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición		
Mínimo de aparición	6 meses	11,4 meses
Máximo	10 meses	-
Nivel alcanzado (pg/ml) (testosterona libre)	6,9	6,4
*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes		

Tabla de Anexos 16 Incidencia de descenso de testosterona relacionada con quetiapina

DESCENSO DE TESTOSTERONA	Quetiapina (N=6)
n (%)	1 (16,7)
Sexo	
Hombre	1
Mujer	0
Edad Media \pm DE (Rango)	10,4
Sintomatología endocrina, N	0
Suspensión de tratamiento	0
Tratamiento concomitante*	
Otro antipsicótico	0
Ansiolíticos	0
Hipnóticos	0
Antidepresivos	0
Fármacos para el TDHA	1
Antiepilépticos	0
Tiempo en el que aparece la alteración analítica desde el inicio del tratamiento AP aparición	
Mínimo de aparición	29 meses
Máximo	-
Nivel alcanzado (pg/ml)	<10 (testosterona total)
*Un mismo paciente puede recibir diferentes tratamientos concomitantes	

Anexo 3 Informes del Comité de Ética de Investigación Clínica



D. FERNANDO GARCÍA LÓPEZ, PRESIDENTE DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO DE MADRID

CERTIFICA

Que dicho Comité ha evaluado de manera provisional el proyecto de investigación titulado:

“PROGRAMA DE “USO SEGURO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA”, REGISTRO DE REACCIONES ADVERSAS DE ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES”

del que son Investigadoras Principales las Dra. Ruiz Antorán y la Dra. Palancas, considerando que su planteamiento es correcto desde el punto de vista metodológico y ético. Deberá presentar protocolo y hoja de información al paciente definitivos al comité al menos un mes antes de iniciar el estudio. Acta nº 252 de fecha 22/02/10

C.P.H. -71

En Madrid, a 22 de febrero de 2010

Fdo.: Dra. García López
Presidente C.E.I.C.

AREA VI
C/ Joaquín Rodrigo, 2
28222 Madrid
Tel.: 91 191 60 00
Fax: 91 373 05 35

Código de protocolo de promotor: BRA-ANT-2014-01 (SENTIA)

Versión/fecha del protocolo: Versión 3.0 (01/09/2014)

Hoja de información al paciente/sujeto (versión/fecha): Consentimiento Informado (Tutores) Versión 2.0 (3 de febrero de 2014) y Consentimiento Informado Y Asentimiento Del Menor (Si Procede) Versión 2.0 (3 de febrero de 2014)

Título: “PROGRAMA DE “USO SEGURO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA”. PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE USO SEGURO DE ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.”

Promotor: Dra. Palanca, Servicio de Psiquiatría y la Dra. Ruiz Antorán, Servicio de Farmacología Clínica HUPHM.

Investigador principal: Dra. Ruiz Antorán – Sº Farmacología Clínica y Dra. Palanca – Sº Psiquiatría.

Tipo de estudio: EPA-AS

A continuación se relacionan los miembros del CEIC que asistieron a la precitada reunión:

PRESIDENTA:

Dra. Avendaño Solá (Farmacología Clínica)

VICEPRESIDENTA:

Dra. Blasco Lobo (Cardiología)

VOCALES:

Dra. Fomet Ruiz (Anestesiología)

Dr. García Marco (Hematología)

Dra. Muro Brussi (Pediatria)

Dra. Paloma Martín Acosta (Anatomía Patológica) (Comité Científico del IIS Puerta de Hierro)

Dr. Mulero Mendoza (Reumatología)

Dr. Pons Renedo (Gastroenterología)

Dr. Sánchez Ruiz (Oncología Médica)

Dra. Rodríguez Marrodán (Farmacia Hospitalaria)

Dª. S. Herrero (Farmacéutica Área VI Dirección Asistencial Noroeste)

D. J. Moreno (Abogado) (Miembro ajeno al centro)

Atentamente,



Hospital Universitario
Puerta de Hierro
Majadahonda
Comunidad de Madrid
Comité Ético de Investigación
Clínica

Fdo.: Dra. Avendaño Solá
Presidenta del CEIC

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Código de protocolo de promotor: BRA-ANT-2014-01 (SENTIA)

Versión/fecha del protocolo: Versión 3.0 (01/09/2014)

Hoja de información al paciente/sujeto (versión/fecha): Consentimiento Informado (Tutores) Versión 2.0 (3 de febrero de 2014) y Consentimiento Informado Y Asentimiento Del Menor (Si Procede) Versión 2.0 (3 de febrero de 2014)

Título: “PROGRAMA DE “USO SEGURO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA”. PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE USO SEGURO DE ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.”

Tipo de estudio: EPA-AS

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda en su reunión del 08/09/14 (Acta nº 302) tras la evaluación del estudio especificado, considera que:

1. El estudio evaluado cumple los requisitos metodológicos y técnicos.
2. La competencia de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Los riesgos y molestias previsibles de la investigación son aceptables en relación con los beneficios esperados.
4. El proceso de selección de los sujetos participantes es apropiado.
5. La hoja de información y el consentimiento informado son adecuados.
6. Las compensaciones económicas previstas son adecuadas y no interfieren con el resto de postulados éticos.
7. Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización del estudio.

Majadahonda, a 8 de septiembre de 2014

LA PRESIDENTA DEL CEIC
 Hospital Universitario
 Puerta de Hierro
 Majadahonda
 SaludMadrid
 Comunidad de Madrid
 Comité Ético de Investigación
 Clínica

Fdo.: Dra. Avendaño Solá

Anexo 4 Resolución de Autorización de Estudio Financiado con Fondos Públicos



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

DESTINATARIO:

D^a BELEN RUIZ ANTORAN
S^o DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA
(ZONA 5C2-PLANTA 0)
HOSPITAL PUERTA DE HIERRO
C/ MANUEL DE FALLA, 1
28222 – MAJADAHONDA. MADRID

Fecha: 19 de septiembre de 2014

REFERENCIA: EC10-040

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO FINANCIADO CON FONDOS PÚBLICOS

Adjunto se remite la resolución sobre el estudio posautorización titulado “Programa de “uso seguro de psicofármacos en la infancia y adolescencia”. Registro de reacciones adversas de antipsicóticos en niños y adolescente.”, con código BRA-ANT-2014-01

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS -según proceda- de las modificaciones relevantes a la documentación del estudio, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves, finalización del estudio y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 24112 / RG 63924
Fecha: 25/09/2014 09:10:41

CORREO ELECTRÓNICO

farmacepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Fecha: 19 de septiembre de 2014

Referencia: EC10-040

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN ESTUDIO FINANCIADO CON FONDOS PÚBLICOS

DESTINATARIO: D^a BELEN RUIZ ANTORÁN

Vista la solicitud formulada con fecha 29 de julio de 2014 por D^a BELEN RUIZ ANTORÁN, para la realización del estudio financiado con fondos públicos titulado “Programa de “uso seguro de psicofármacos en la infancia y adolescencia”. Registro de reacciones adversas de antipsicóticos en niños y adolescente.”, con código BRA-ANT-2014-01 y cuyo promotor es D^a BELEN RUIZ ANTORÁN, se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Se solicitan aclaraciones el 26 de agosto de 2014.

SEGUNDO: Se recibe respuesta a las aclaraciones el 19 de septiembre de 2014

TERCERO: Con fecha 19 de septiembre de 2014, el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización emite opinión favorable respecto a la realización del estudio.

A estos antecedentes le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Primero.- Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



Fecha: 19 de septiembre de 2014

DE: DIVISIÓN DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA Y FARMACOVIGILANCIA
Dolores Montero Corominas – Diego Macías Saint-Gerons

A: DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS
Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO PROMOVIDO POR ADMINISTRACION SANITARIA Y FINANCIADO CON FONDOS PUBLICOS

Adjuntamos para su firma resolución de autorización del estudio financiado con fondos públicos titulado **“Programa de “uso seguro de psicofármacos en la infancia y adolescencia”. Registro de reacciones adversas de antipsicóticos en niños y adolescente.”**, con código **BRA-ANT-2014-01**

Fdo. Dolores Montero Corominas

Fdo. Diego Macías Saint-Gerons

CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@agemed.es

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Parque Empresarial Las Mercedes
C/ Campezo 1 28022 Madrid (Spain)



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR estudio financiado con fondos públicos titulado **“Programa de “uso seguro de psicofármacos en la infancia y adolescencia”. Registro de reacciones adversas de antipsicóticos en niños y adolescente (version3.0 – 1 de septiembre de 2014)”** y **CI y Asentimiento del Menor (versión 2.0 – 3 de febrero de 2014)**, con código **BRA-ANT-2014-01**

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Anexo 5 Resolución del Procedimiento de Clasificación de Estudio Clínico o Epidemiológico



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a BELEN RUIZ ANTORAN
S^o DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA
(ZONA 5C2-PLANTA 0)
HOSPITAL PUERTA DE HIERRO
C/ MANUEL DE FALLA, 1
28222 – MAJADAHONDA. MADRID

Fecha: 16 de junio de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO SENTIA

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “Programa de “uso seguro de psicofármacos en la infancia y adolescencia”. Registro de reacciones adversas de antipsicóticos en niños y adolescente.”, con código BRA-ANT-2014-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 17813 / RG 51460
Fecha: 03/07/2014 13:06:08

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID




 agencia española de
 medicamentos y
 productos sanitarios

DEPARTAMENTO
 DE MEDICAMENTOS
 DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a BELEN RUIZ ANTORAN

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **13 de junio de 2014**, por **D^a BELEN RUIZ ANTORAN**, para la clasificación del estudio titulado **“Programa de “uso seguro de psicofármacos en la infancia y adolescencia”. Registro de reacciones adversas de antipsicóticos en niños y adolescente.”**, con código **BRA-ANT-2014-01**, y cuyo promotor es **D^a BELEN RUIZ ANTORAN**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización financiado con fondos públicos o promovido por Administraciones Sanitarias”** (abreviado como EPA-AS).

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a la Secretaría del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización, ⁽³⁾ incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico):

- Carta de presentación dirigida a la Secretaría del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización donde se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen. ⁽⁴⁾
- Protocolo completo, incluidos los anexos y Cuaderno de Recogida de Datos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

El plazo máximo establecido para emitir resolución será de 30 días naturales. Si transcurrido el mismo la AEMPS no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución.⁵⁾

Madrid, a 16 de junio de 2014

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ La solicitud se enviará a la siguiente dirección postal: Secretaría del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización, División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

⁵ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

Anexo 6 Hoja de Información y Consentimiento Informado para Tutores

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO (TUTORES)

VERSION 2.0 (3 de febrero de 2014)

PROGRAMA DE “USO SEGURO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA”.

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE USO SEGURO DE ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

REGISTRO DE SEGUIMIENTO

Por favor, compruebe que entiende todos los puntos de este documento y confirme con el médico que le propone participar en este registro toda la información que precise. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo entre a formar parte de este registro. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos todas las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además puede consultar a las personas que considere oportuno.

¿Cuál es el objetivo del registro?

Los Servicios de Psiquiatría Infantil y Farmacología Clínica están llevando a cabo un programa de “USO SEGURO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA”. Dentro de este programa se enmarca un programa específico de uso seguro de fármacos antipsicóticos. Para ello y dentro del Programa asistencial que se está llevando a cabo, se ha creado un registro de datos independiente de la historia clínica habitual.

El objetivo del registro es conocer mejor los medicamentos antipsicóticos cuando se utilizan en la población infantil. Vamos a investigar cuáles son los acontecimientos adversos más frecuentes, sobre todo cuando estos medicamentos son administrados durante periodos largos de tiempo.

¿Por qué se le propone participar en este registro?

Se le pide participar porque su hijo está en tratamiento con el tipo de fármacos sujetos al programa, es decir fármacos antipsicóticos (neurolepticos).

¿Tengo que participar en el registro?

Debe saber que su participación y la de su hijo en este estudio es voluntaria, y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirara el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en el registro, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos (registro).

¿En qué consiste la participación? ¿Qué beneficios y riesgos conlleva participar en este registro?

La única diferencia con respecto a los pacientes que, estando en la misma situación que su hijo, no participan en el registro, es que los datos derivados de las visitas incluidas en el programa de uso seguro

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE USO SEGURO DE ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

de psicofármacos en la infancia y adolescencia quedaran registradas en un registro online, y que posteriormente esta información podrá ser utilizada con fines de divulgación científica.

Confidencialidad

El tratamiento, la comunicación, y cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico responsable del registro.

Los datos recogidos en este registro serán identificados mediante un código y solo el médico encargado del registro y sus colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del registro y sus colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica, y a personal autorizado por el responsable del registro, cuando lo precisen para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

En todo momento, la información que se recoja en este registro se mantendrá anónima para las personas que realicen los análisis de los datos, o que escriban informes o artículos científicos.

Los formularios que rellene su médico se introducirán en una base de datos propiedad de los responsables del registro (Servicio de Psiquiatría y Servicio de Farmacología Clínica), estos serán los encargados del análisis de la información.

Personas de contacto

Por favor, no dude en preguntar acerca de cualquier duda que tenga o si desea tener mayor información, a _____ en el teléfono _____.

También puede contactar con ellas en cualquier momento para conocer cualquier dato sobre el registro.

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE USO SEGURO DE ANTIPSIKOTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

PROGRAMA DE "USO SEGURO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA".

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE USO SEGURO DE ANTIPSIKOTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

REGISTRO DE SEGUIMIENTO

Yo, D./Dña
tutor/a del niño),

..(Nombre y apellidos del

- He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el registro del Programa de Uso Seguro de Antipsicóticos en Niños y Adolescentes.
- He podido hacer las preguntas sobre el registro.
- He recibido suficiente información sobre el registro

He hablado con
Investigador).

. (Nombre del

Por la presente consiento a participar yo, y mi hijo /a .. (Nombre y apellidos del niño/a) en el mencionado estudio.

Comprendo que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio:

- Voluntariamente
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Firma del tutor

Firma del responsable del registro

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Anexo 7 Hoja de Información y Consentimiento Informado para Niños de 12 o más años de edad

ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA NIÑOS DE 12 O MÁS AÑOS DE EDAD
VERSION 3.0 (23 de Abril de 2015)

PROGRAMA DE “USO SEGURO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA”.

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE USO SEGURO DE ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

REGISTRO DE SEGUIMIENTO

Este formulario puede contener palabras o información que no entiendes, pregunta al equipo médico del registro que te explique lo que no comprendas.

Te han pedido que participes en un registro de datos, porque estas tomando un fármaco del que se quieren recoger datos relacionados con su seguridad, es decir para conocer si tomar este medicamento produce algún daño. Solo podrás participar en el registro si tú estás de acuerdo.

El propósito de este documento es informarte acerca del registro y, si estás de acuerdo, poder obtener tu consentimiento. Tus padres o tutor tendrán que firmar un documento de consentimiento aparte.

Si hay palabras o partes de este documento que no entiendes, por favor, no dudes en preguntar. No firmes este documento hasta que no entiendas todo lo que contiene y creas que todas tus preguntas han sido contestadas, pide cualquier explicación y tómate tu tiempo para decidirte. Si finalmente decides participar, se te dará una copia de este documento.

Si más adelante tienes más preguntas sobre el registro, no dudes en solicitar información al médico del estudio. Si en cualquier momento decides dejar de participar en el registro, o si tu padre (s) o tutor no quiere que sigas en el mismo, puedes abandonar el ensayo.

¿Cuál es el objetivo del registro?

Los Servicios de Psiquiatría Infantil y Farmacología Clínica están llevando a cabo un programa de “USO SEGURO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA”. Dentro de este programa se enmarca un programa específico de uso seguro de fármacos antipsicóticos. Para ello y dentro del Programa asistencial que se está llevando a cabo, se ha creado un registro de datos independiente de la historia clínica habitual.

El objetivo del registro es conocer mejor los medicamentos antipsicóticos cuando se utilizan niños. Vamos a investigar cuales son los problemas que pueden causar más frecuentes, sobre todo cuando estos medicamentos son administrados durante mucho tiempo.

¿Por qué se le propone participar en este registro?

Se te pide participar porque tú estás recibiendo estos tratamientos de los cuales queremos conocer mas cosas en relación a los posibles daños que puedan causar cuando se toman durante mucho tiempo.

¿Tengo que participar en el registro?

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE USO SEGURO DE ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Solamente participarás en el registro si tú estás de acuerdo, nadie puede obligarte a participar en el mismo.

Tienes todo el derecho de decidir no participar en este ensayo. Al participar en este registro, no renuncias a ninguno de tus derechos. Si una vez incluido en este registro decides abandonar no tienes por qué dar ninguna explicación.

¿En qué consiste la participación? ¿Qué beneficios y riesgos conlleva participar en este registro?

La única diferencia con respecto a otros niños que, estando en tu misma situación, no participan en el registro, es que los datos derivados de las visitas médicas incluidas en el programa de uso seguro de psicofármacos en la infancia y adolescencia quedaran registradas en un registro (base de datos), y que posteriormente esta información podrá ser utilizada para escribir artículos médicos.

Confidencialidad

Se hará todo lo posible para mantener tu confidencialidad. En raras ocasiones, requisitos legales pueden exigir que otros (terceras partes) tengan acceso a tus datos. En el caso de transferencia de datos a terceras partes, se realizará de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos De Carácter Personal (LOPD 15/1999) y el Real Decreto 994/99. El análisis de los datos de este registro pueden ser publicados en publicaciones científicas o presentados en congresos médicos, pero tu identidad seguirá siendo confidencial.

El acceso a tu información personal quedará restringido al médico del registro y sus colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica, y a personal autorizado por el responsable del registro, cuando lo precisen para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos en este registro serán identificados mediante un código y solo el médico encargado del registro y sus colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

En todo momento, la información que se recoja en este registro se mantendrá anónima para las personas que realicen los análisis de los datos, o que escriban informes o artículos científicos.

Los formularios que rellene tu médico se introducirán en una base de datos propiedad de los responsables del registro (Servicio de Psiquiatría y Servicio de Farmacología Clínica), estos serán los encargados del análisis de la información.

Cuando firmes este documento, aceptas que tu información personal y médica se utilice como se ha descrito aquí.

Personas de contacto

Si tienes alguna pregunta acerca de tu participación en este registro, puedes preguntar a la _____ en el teléfono _____

También puedes contactar con ellas en cualquier momento para conocer cualquier dato sobre el registro.

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE USO SEGURO DE ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

PROGRAMA DE "USO SEGURO DE PSICOFÁRMACOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA".
PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE USO SEGURO DE ANTIPSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
REGISTRO DE SEGUIMIENTO

He tenido tiempo para pensar en la posibilidad de participar en este registro.

He leído y he podido hacer preguntas sobre el registro.

Que puedo abandonar el registro en cualquier momento y no tengo que dar ninguna explicación.

Que si tengo preguntas sobre el registro después de mi inclusión, puedo preguntar a mi médico del programa.

Que mi historia médica puede ser revisada en cualquier momento por los responsables y colaboradores del registro, el Comité Ético de Investigación Clínica y por las agencias reguladoras.

Que mis informes serán confidenciales pero que no se puede garantizar confidencialidad absoluta.

Al firmar este formulario, no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales.

Voy a recibir una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento.

Nombre del menor (mayúsculas)

Firma del menor: _____ Fecha: _____

Nombre del responsable del registro

Firma del responsable del registro _____ Fecha: _____