

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA



SÍNDROME METABÓLICO SECUNDARIO A ANTIPSICÓTICOS EN  
NIÑOS Y ADOLESCENTES NO TRATADOS PREVIAMENTE

TESIS DOCTORAL DE:

**MIRIAM GIRÁLDEZ QUIROGA**

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

**CELSO ARANGO LÓPEZ**

Madrid, 2013

**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Psiquiatría**



**TESIS DOCTORAL**

**Síndrome Metabólico secundario a antipsicóticos  
en niños y adolescentes no tratados previamente**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Dña. Miriam Giráldez Quiroga**

Director

**Dr. Celso Arango López**

Madrid, 2013



**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS PARA SU  
PRESENTACIÓN**

D. CELSO ARANGO LÓPEZ, especialista en Psiquiatría y Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, España

INFORMA:

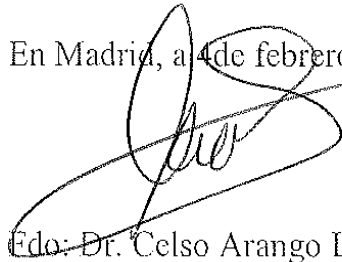
Que el trabajo titulado **“SINDROME METABOLICO SECUNDARIO A ANTIPSICOTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES NO TRATADOS PREVIAMENTE”** que presenta la licenciada **Dña. Miriam Giráldez Quiroga** en la Facultad de Medicina para optar al título de Doctor, ha sido desarrollado bajo mi dirección.

Tras su revisión considero que está preparado para su defensa y calificación, por lo que

AUTORIZA:

La presentación de la citada Tesis Doctoral

En Madrid, a 4 de febrero de 2013



Edo: Dr. Celso Arango López



*A Chuso*

*A mi madre*

*A mi gran familia y a Miguel*

*A los niños de este estudio y sus padres*



Me gustaría comenzar mostrando mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible este trabajo de investigación o que, de un modo u otro, me han acompañado a lo largo de su elaboración.

En primer lugar al Dr. Arango, por darme la oportunidad de poder realizar este trabajo de investigación y ser el guía e impulsor del mismo. Por su generosidad y disponibilidad para sacar tiempo de donde no lo tenía para atenderme. Por transmitirme su pasión por la investigación y ser no sólo un gran maestro, sino también una gran persona.

A todos y cada uno de los miembros de la Unidad de Adolescentes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por acogerme y hacerme sentir como un miembro más. Por su generosidad para poner a mi disposición toda la información y conocimientos necesarios para que este trabajo pudiera llevarse a cabo. Por mostrarme el mundo nuevo y apasionante de la psiquiatría infanto-juvenil, por el que trabajáis con excelencia. En especial me gustaría agradecer a Jessica Merchán Naranjo su gran ayuda y apoyo desde el comienzo de este trabajo hasta el final. Gran parte de este trabajo es tuyo. Gracias!.

A Pilar de Andrés Copa, por su paciencia para ayudarme a entender la estadística, por estar siempre dispuesta a involucrarse con este trabajo y hacer un gran esfuerzo personal para que pudiéramos presentarlo a tiempo.

A David Fraguas, por facilitarme todo su trabajo previo en este tema y por realizar la última corrección de este trabajo de investigación.

A la Dra. Cristina Azcona, por resolverme todas las dudas de endocrinología infantil que han surgido en la realización de este trabajo.

A los miembros de los Servicios de Farmacia Hospitalaria donde he tenido la oportunidad de trabajar, porque en todos y de todos he aprendido algo.

A los pacientes y sus familias, por su colaboración para participar en este trabajo.

A mis amigos y amigas del colegio, universidad, foro y Ermitagaña, por su apoyo incondicional y por su cariño y alegría, por ser descanso en los momentos difíciles. En especial a Sergio, por ser guía y enseñarme lo realmente importante en este camino de la vida.

A Mel, por los consejos que me has dado a la hora de escribir la tesis. Por ser una amiga de las de “para toda la vida”.

A Miguel, por enseñarme a querer y por tantos momentos que no hemos podido estar juntos para que yo pudiera dedicarme a este trabajo. Gracias también por tus aportaciones informáticas. Gracias por querer siempre lo mejor para mí.

A todos y cada uno de los miembros de mi gran familia, por la paciencia y comprensión cuando no he podido atenderlos lo suficiente. Gracias por estar siempre animando y por confiar en mí. Sois lo mejor que tengo.

Un agradecimiento cariñoso y especial para mi hermana: Marisa, ¿quién nos iba a decir que una conversación en el sillón de casa nos llevaría hasta este punto?, gracias por hacer posible que este sueño y otros muchos se hayan hecho realidad.

A mi padre, gran profesional farmacéutico, por inculcarme su pasión por la farmacia hospitalaria, por enseñarme el valor del medicamento y que nuestro trabajo es servicio a los enfermos. Ojalá que algún día se pueda decir eso de: “de tal palo, tal astilla”.

Por último, me gustaría dedicar esta tesis a mi madre, por su entrega silenciosa y por ser el apoyo de todos nosotros. Por darnos siempre lo mejor de sí misma y tirar siempre para arriba. Porque este es el único y sencillo reconocimiento que yo te puedo hacer, te la dedico desde el fondo de mi alma. Gracias mamá!!.

## ÍNDICES

---



---

## ÍNDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
1.1. Uso de antipsicóticos en población infanto-juvenil.....	3
1.2. Estudios longitudinales que evalúan la eficacia de los antipsicóticos en población infanto-juvenil .....	11
1.2.1. Esquizofrenia de inicio temprano.....	11
1.2.2. Trastorno Bipolar tipo I, con episodio maniaco o mixto.....	15
1.2.3. Trastorno del espectro autista.....	18
1.2.4. Trastorno de comportamiento perturbador.....	22
1.2.5. Otros trastornos .....	24
1.3. Tolerancia y seguridad de los antipsicóticos en población infanto-juvenil .	36
1.3.1. Aumento de peso y obesidad en población infanto-juvenil.....	38
1.3.2. Alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad .....	42
1.3.3. Limitaciones de los estudios longitudinales que evalúan las alteraciones antropométricas y metabólicas secundarias a antipsicóticos en población infanto juvenil .....	60
<b>2. JUSTIFICACION E HIPOTESIS DE TRABAJO</b> .....	<b>65</b>
2.1. Justificación.....	65
2.2. Hipótesis de trabajo.....	66
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>69</b>
3.1. Objetivos generales .....	69
3.2. Objetivos específicos .....	69
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>73</b>
4.1. Diseño de estudio.....	73
4.1.1. Grupo de pacientes .....	73
4.1.2. Grupo de controles .....	74
4.2. Consideraciones éticas.....	74

---

4.3. Evaluación de los sujetos del estudio .....	74
4.3.1 Variables sociodemográficas.....	75
4.3.2 Diagnósticos y otras variables clínicas.....	75
4.3.3 Variables antropométricas y analíticas.....	76
4.3.4 Tratamiento farmacológico y conversión a equivalentes de clorpromacina .....	79
4.3.5 Definición de Síndrome Metabólico y “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso” .....	81
4.4. Análisis estadístico .....	82
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>87</b>
5.1. Características de la muestra .....	87
5.1.1 Características sociodemográficas.....	90
5.1.2 Características metabólicas .....	93
5.2. Evolución a lo largo del estudio de las medias de las variables metabólicas y antropométricas .....	95
5.3. Cambios antropométricos y metabólicos entre las diferentes visitas en los pacientes y los controles. ....	98
5.4. Cambios antropométricos y metabólicos entre las diferentes visitas de los subgrupos de tratamiento .....	104
5.5. Resistencia a la insulina.....	113
5.6. Resultados de Proc Mixed Models.....	116
5.7. “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso” y Síndrome Metabólico.....	118
5.8. Cambios en IMC z-score y patología .....	121
5.9. Relación de la dosis de antipsicótico con cambios en IMC z-score .....	124
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>127</b>
6.1. Alteraciones antropométricas y metabólicas de todos los pacientes y los controles .....	127
6.2. Alteraciones antropométricas y evolución del estado nutricional de los subgrupos de tratamiento.....	129

6.3. Alteraciones en el metabolismo de lípidos e hipertensión arterial de los subgrupos de tratamiento.....	135
6.4. Resistencia a la insulina de los subgrupos de tratamiento.....	137
6.5. “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso”.....	139
6.6. Desarrollo de Síndrome Metabólico.....	140
6.7. Limitaciones del estudio.....	143
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>151</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>155</b>
<b>9. RESUMEN EN INGLES Y ANEXOS.....</b>	<b>171</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.</i> Indicaciones de los antipsicóticos aprobadas por la FDA para la población infanto-juvenil.....	10
<i>Tabla 2.</i> Resultados de los estudios que evalúan la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación.....	27
<i>Tabla 3.</i> Criterios de Síndrome Metabólico de Cook .....	49
<i>Tabla 4.</i> Resultados de estudios de antipsicóticos de segunda generación que evalúan aumento de peso y alteraciones metabólicas.....	51
<i>Tabla 5.</i> Equivalencias de medicación antipsicótica en dosis de clorpromazina.....	80
<i>Tabla 6.</i> Criterios para definir "En situación de riesgo de sufrir un evento adverso" ....	82
<i>Tabla 7.</i> Centros de reclutamiento de pacientes y controles del estudio.....	87
<i>Tabla 8.</i> Características sociodemográficas de la muestra.....	92
<i>Tabla 9.</i> Características basales antropométricas y metabólicas de la muestra .....	94
<i>Tabla 10.</i> Evolución a lo largo del estudio de las medias (DE) de las variables antropométricas y metabólicas por visita.....	97
<i>Tabla 11.</i> Diferencias en variables antropométricas entre visitas en los pacientes y controles.....	99
<i>Tabla 12.</i> Aumento de peso clínicamente significativo desde la visita basal de los pacientes y controles .....	101
<i>Tabla 13.</i> Evolución en el estado nutricional de los pacientes y los controles .....	101
<i>Tabla 14.</i> Diferencias en variables metabólicas entre las diferentes visitas en los pacientes y controles .....	103
<i>Tabla 15.</i> Diferencias en variables antropométricas entre visitas en los subgrupos de tratamiento .....	105
<i>Tabla 16.</i> Diferencias en variables antropométricas entre visitas en los subgrupos de tratamiento (continuación).....	106
<i>Tabla 17.</i> Aumento de peso clínicamente significativo desde la visita basal en los subgrupos de tratamiento. ....	109
<i>Tabla 18.</i> Evolución del estado nutricional de los subgrupos de tratamiento.....	110
<i>Tabla 19.</i> Diferencias en variables metabólicas entre las diferentes visitas en los subgrupos de tratamiento .....	112
<i>Tabla 20.</i> Desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus en los pacientes y controles.....	114
<i>Tabla 21.</i> Desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus en los subgrupos de tratamiento.....	116
<i>Tabla 22.</i> Cambio en variables antropométricas y metabólicas en el tiempo.....	117
<i>Tabla 23.</i> Prevalencia de "En situación de riesgo de sufrir un evento adverso" y Síndrome Metabólico en pacientes y controles.....	118

<i>Tabla 24.</i> Prevalencia de “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso” y Síndrome Metabólico en los subgrupos de tratamiento .....	119
<i>Tabla 25.</i> Aumento en IMC z-score en pacientes con y sin síntomas psicóticos a nivel basal .....	121
<i>Tabla 26.</i> Dosis media recibida de equivalentes de clorpromacina en pacientes con y sin síntomas psicóticos a nivel basal .....	122
<i>Tabla 27.</i> Aumento de IMC z-score entre visitas por grupos diagnósticos .....	123

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Rangos intercuartílicos de edad de comienzo de los trastornos psiquiátricos .....	3
Figura 2. Número de visitas con prescripción de antipsicóticos por cada 100 personas al año.....	4
Figura 3. Tasas de respuesta de los antipsicóticos de segunda generación en población infanto-juvenil con esquizofrenia.....	14
Figura 4. Tasas de respuesta (reducción de $\geq 50$ % en puntuación total YMRS) de los antipsicóticos de segunda generación en comparación con placebo en niños y adolescentes con trastorno bipolar tipo I.....	18
Figura 5. Cambio medio del peso corporal en ensayos a corto plazo (31 estudios) (media del cambio respecto a la situación basal: número de estudios/ número de participantes; duración media de los estudios).....	40
Figura 6. Complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad infantil.....	44
Figura 7. Tasas de Síndrome Metabólico y sus criterios en pacientes jóvenes expuestos y no expuestos a antipsicóticos. ....	61
Figura 8. Diagrama de participantes .....	89
Figura 9. Distribución por diagnóstico de los subgrupos de tratamiento.....	91
Figura 10. Media del incremento entre visitas del IMC z-score de los pacientes y controles.....	98
Figura 11. Evolución del estado nutricional de los pacientes y controles.....	102
Figura 12. Media del incremento entre visitas del IMC z-score de los subgrupos de tratamiento. ....	107
Figura 13. Evolución del estado nutricional de los subgrupos de tratamiento.....	111
Figura 14. Evolución a lo largo del estudio de las medias de insulina, glucosa e índice HOMA-IR de los pacientes y controles .....	113
Figura 15. Evolución a lo largo del estudio de las medias de insulina, glucosa e índice HOMA-IR de los subgrupos de tratamiento .....	115
Figura 16. Prevalencia de los criterios de Síndrome Metabólico de risperidona.....	120
Figura 17. Prevalencia de los criterios de Síndrome Metabólico de olanzapina.....	120
Figura 18. Prevalencia de los criterios de Síndrome Metabólico de quetiapina .....	121
Figura 19. Aumento de peso en estudios naïve y quasi-naïve .....	131
Figura 20. Aumento en el IMC z-score en el estudio de seguridad de quetiapina.....	133



## **ABREVIATURAS**

---



## ABREVIATURAS

<b>ABC-I</b>	Lista de Verificación del Comportamiento Aberrante- subescala de irritabilidad; Aberrant Behavior Checklist- Irritability subscale.
<b>ADA</b>	Asociación Americana de Diabetes; American Diabetes Association.
<b>ADC</b>	Aleatorizado doble ciego.
<b>ANC</b>	Aleatorizado no ciego.
<b>ANOVA</b>	Análisis de la varianza.
<b>APG</b>	Antipsicóticos de primera generación.
<b>ARIP</b>	Aripiprazol.
<b>ASG</b>	Antipsicóticos de segunda generación.
<b>BIP</b>	Trastorno bipolar.
<b>BPRS-C</b>	Escala breve de valoración psiquiátrica para niños; Brief Psychiatric Rating Scale for Children.
<b>CARS</b>	Escala para la valoración del autismo infantil; Childhood autism rating scale.
<b>CC</b>	Circunferencia de cintura.
<b>C-GAS</b>	Escala de valoración global de niños; Children´s Global Assessment scale.
<b>CGI-I</b>	Escala de impresión clínica global, mejoría; Clinical Global Impression Improvement.
<b>CI</b>	Coficiente Intelectual.
<b>CLZ</b>	Clozapina.
<b>CDRS-R</b>	Escala de valoración de depresión para niños, revisada; Children´s Depression Rating Scale, Revised.
<b>CPRS</b>	Escala para valoración psiquiátrica infantil; Children´s Psychiatric Rating Scale.
<b>DSM</b>	Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría; Diagnostic and Statistical Manual (hay varias ediciones: I, II, III, IIR, IV y IV-TR).
<b>DE</b>	Desviación Estándar.
<b>ESQ</b>	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.
<b>FDA</b>	Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos; Food and Drug Administration.
<b>IC</b>	Intervalo de confianza.
<b>HAL</b>	Haloperidol.
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad; High-density lipoprotein.
<b>HGUGM</b>	Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial.
<b>HOMA-IR</b>	Modelo homeostático de resistencia a la insulina; Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance.
<b>IDF</b>	Federación Internacional de Diabetes; International Diabetes Federation.
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal.
<b>IMC z-score</b>	Índice de masa corporal en puntuación z.

---

<b>LDL</b>	Lipoproteína de baja densidad; Low-density lipoprotein.
<b>MOL</b>	Molindona.
<b>ND</b>	No disponible.
<b>NS</b>	No significativo.
<b>OLZ</b>	Olanzapina.
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>OP</b>	Otros trastornos psicóticos, que incluye trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, depresión con síntomas psicóticos.
<b>OR</b>	Razón de probabilidad; Odds Ratio.
<b>PANSS</b>	Escala de síntomas positivos y negativos; Positive and Negative Symptom Scale.
<b>PBO</b>	Placebo.
<b>PIP</b>	Plan de Investigación Pediátrica; Pediatric Investigation Plan.
<b>QTP</b>	Quetiapina.
<b>RIS</b>	Risperidona.
<b>SEP</b>	Síntomas extrapiramidales.
<b>SM</b>	Síndrome Metabólico.
<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica.
<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica.
<b>TC</b>	Trastorno de conducta, trastorno de conducta opositorista desafiante o trastorno de conducta alimentaria.
<b>TDAH</b>	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
<b>TG</b>	Triglicéridos.
<b>TGD</b>	Trastornos Generalizados del Desarrollo.
<b>YGTSS</b>	Escala de Gravedad Global de Tics de Yale; Yale Global Tic Severity Scale.
<b>YMRS</b>	Escala de valoración de la manía de Young; Young Mania Rating Scale.

## **1.- INTRODUCCIÓN**

---



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Uso de antipsicóticos en población infanto-juvenil

Muchos de los trastornos psiquiátricos que se observan en los adultos tienen su debut en la infancia o adolescencia<sup>1,2</sup> (figura 1) y entorno a un 10-20 % de los niños y adolescentes en todo el mundo, sufre trastornos psiquiátricos<sup>3</sup>. En España un informe reciente revela que entre un 10 y 20 % de la población infanto-juvenil sufre trastornos mentales graves<sup>4</sup>.

*Figura 1.* Rangos intercuartílicos de edad de comienzo de los trastornos psiquiátricos

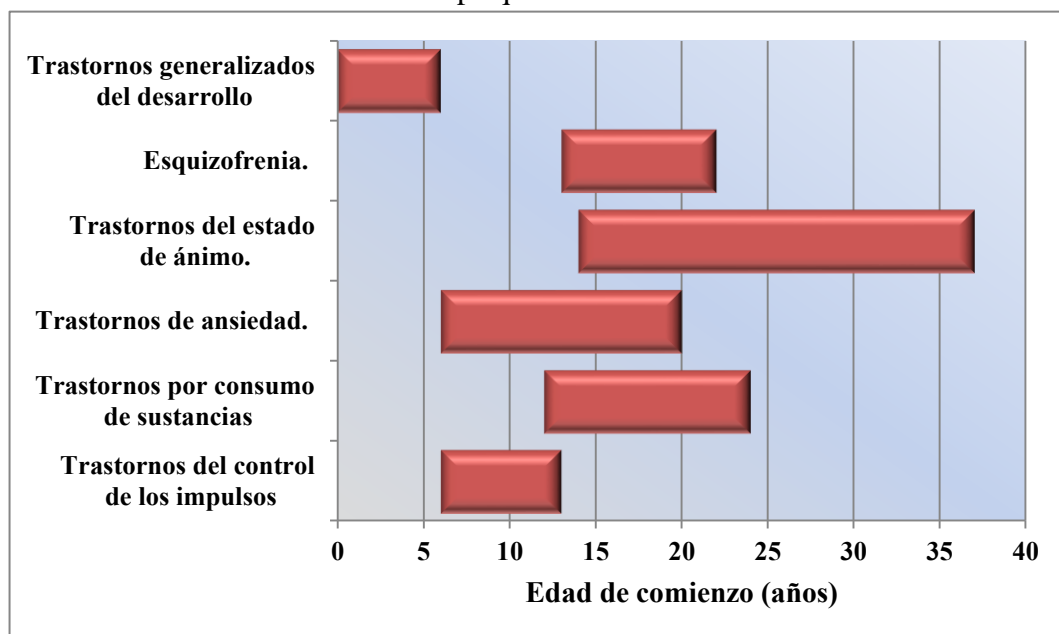


Figura adaptada de Paus T et al<sup>5</sup> y Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>3</sup>.

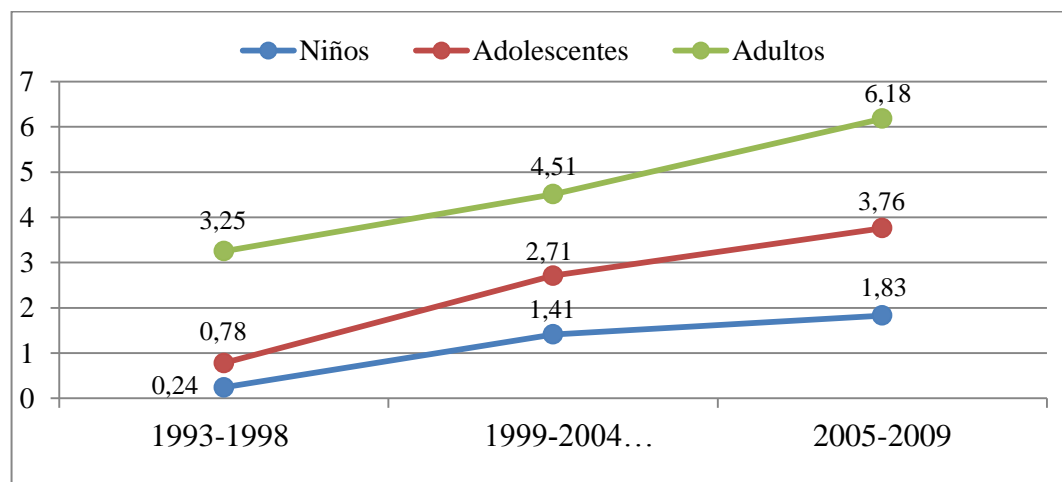
Los trastornos mentales tienen una repercusión importante sobre el rendimiento escolar y el desarrollo psicosocial apropiados a cada edad. La ausencia de diagnóstico y tratamiento condiciona el futuro de los niños y adolescentes, influye negativamente en la estabilidad familiar y supone una carga económica para toda la sociedad<sup>3</sup>. Por tanto es necesario un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado con el fin de optimizar la calidad de vida y pronóstico general de estos niños y adolescentes.

En este sentido, los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG) han demostrado ser una importante herramienta terapéutica para el tratamiento de los

trastornos psicóticos (esquizofrenia, trastornos bipolares) y de otros trastornos mentales en población infanto-juvenil como el trastorno generalizado del desarrollo, los trastornos de comportamiento, el Síndrome de Tourette y otros tics, entre otras patologías<sup>6-9</sup>.

De hecho, en los últimos 20 años, el uso de ASG ha registrado un aumento muy significativo entre la población infanto-juvenil<sup>10</sup> acompañado al mismo tiempo, de un descenso progresivo del uso de antipsicóticos clásicos o de primera generación (APG)<sup>11</sup>. En Estados Unidos, el número de visitas con una prescripción de antipsicótico por cada 100 personas/año entre los años 1993-1998 y 2005-2009 aumentó 7 veces para los niños (de 0,24 a 1,83), en torno a 5 veces para adolescentes (de 0,78 a 3,76) y para adultos se duplicó (de 3,25 a 6,18)<sup>10</sup> (figura 2). En este mismo estudio se informa de que entre los años 2005 y 2009 en el 31 % de las consultas de un niño o adolescente al psiquiatra, se prescribió un antipsicótico, mientras que en el caso de los adultos fue de un 28,8 %<sup>10</sup>. Igualmente los datos recogidos por la Agencia Reguladora Americana de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration: FDA) con respecto a la prescripción de fármacos antipsicóticos para pacientes ambulatorios, demuestran un aumento del 65 % en el número de prescripciones de ASG desde 2002 a 2009 para los pacientes menores de 17 años de edad<sup>12</sup>.

Figura 2. Número de visitas con prescripción de antipsicóticos por cada 100 personas al año



Fuente: National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Antipsychotics<sup>10</sup>.

En el Reino Unido, entre los años 1994 y 2005, el uso de ASG aumentó en este

grupo de edad casi 60 veces (0,01 usuarios por 1000 pacientes-año en 1994, frente a 0,61 usuarios por 1000 pacientes-año en 2005)<sup>11</sup>. Este aumento en el uso de ASG se ha debido a un aumento de las prescripciones, pero también a que estos fármacos se emplean ahora durante más tiempo. En Holanda, la mediana de duración de los tratamientos con ASG en niños y adolescentes se duplicó (de 0,8 años en 1998-1999 a 1,6 años en 2001-2002)<sup>13</sup>.

Los principales factores que han contribuido al aumento de la prescripción de ASG en la población infanto-juvenil han sido publicados por Vitiello y colaboradores<sup>9</sup>. Destacan tres grandes hechos: el auge en las dos últimas décadas del siglo XX del empleo de un modelo médico de enfermedad para explicar las alteraciones emocionales y comportamentales de niños y adolescentes, la aparente seguridad de los ASG frente a los antiguos APG, y la tendencia general a reducir los días de estancia en las unidades de hospitalización de psiquiatría, con la consiguiente presión a los clínicos por conseguir una más pronta estabilización. De manera específica, Vitiello y cols. describen que el aumento de la prescripción de ASG en la población infanto-juvenil también se debe a una mayor tolerancia de los ASG en comparación con los APG, a la percepción de que son más seguros, a la mejor definición del trastorno bipolar en la población infanto-juvenil, a las propiedades estabilizantes del ánimo de los ASG y a la mayor facilidad de manejo por parte de los profesionales de la farmacoterapia (el litio tiene un estrecho margen terapéutico y requiere monitorización farmacocinética).

Este aumento del número de prescripciones en niños y adolescentes ha dado origen a debates entre los científicos expertos debido a que los antipsicóticos se están prescribiendo para trastornos no psicóticos e indicaciones fuera de ficha técnica o no autorizadas<sup>10,14-16</sup>. En este sentido, las guías de práctica clínica americanas para el tratamiento de los trastornos de comportamiento en la población infanto-juvenil, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el autismo, el trastorno por tics y la agresividad, recomiendan generalmente la utilización de antipsicóticos cuando las intervenciones psicosociales han resultado insuficientes, exceptuando el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, donde se pueden utilizar como primera línea de tratamiento<sup>17,18</sup>. Actualmente la agencia de evaluación de tecnologías británica (National Institute for Clinical Excellence:

NICE) está desarrollando las guías de práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes bajo el título “Schizophrenia: the recognition and management of schizophrenia in children and young people”. Se puede acceder al borrador del mismo en el que se recomienda como primera línea de tratamiento farmacológico el uso de antipsicóticos (en concreto risperidona, y si no hay respuesta adecuada en mayores de 15 años recomiendan aripiprazol y en caso de refractariedad a 2 antipsicóticos clozapina en mayores de 16 años)<sup>19</sup>. En el tratamiento agudo de un episodio maniaco de trastorno bipolar tipo I, recomienda el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes. Si la respuesta es inadecuada a un antipsicótico se puede añadir litio o valproico<sup>20</sup>. En ambas guías recomiendan una monitorización estricta de los efectos adversos de los antipsicóticos en población infanto-juvenil.

Sin embargo, en la práctica clínica, la medicación muchas veces se utiliza también como primera línea de tratamiento para otros diagnósticos, particularmente cuando el acceso a las terapias psicosociales son difíciles o si existe una necesidad de estabilizar al paciente rápidamente<sup>10,21</sup>. Así, de 2005 a 2009 en EEUU, el 63 % y 33,7 % de las visitas con tratamiento antipsicótico en niños y adolescentes respectivamente, tenía como diagnóstico trastornos del comportamiento perturbador, principalmente trastorno del déficit de atención e hiperactividad (TDAH)<sup>10</sup>. Asimismo, tanto en Europa como en los EEUU, los ASG se están utilizando en niños y adolescentes para el tratamiento de trastornos psicóticos (14,2 %), los trastornos de comportamiento disruptivo (37,8 %), trastornos del ánimo (31,8%) y en un menor porcentaje para los trastornos del desarrollo y retraso mental (17,3 %)<sup>6</sup>.

A pesar de que existe una creciente preocupación sobre el aumento en la prevalencia de prescripciones de antipsicóticos en población infanto-juvenil, existe también durante los últimos años un aumento de los estudios de eficacia en indicaciones como los trastornos psicóticos, los trastornos de conducta y los trastornos del espectro autista<sup>9</sup>. La realización de estos estudios ha sido impulsada por las agencias internacionales reguladoras del uso de medicamentos [FDA en Estados Unidos, y la Agencia Europea del Medicamento (EMA)] que han redactado sus respectivos reglamentos sobre medicamentos de uso pediátrico: la

FDA el reglamento Pediatric Research Equity Act, 2003<sup>22</sup> (reautorizado en 2007 y 2012) y la EMA el reglamento (CE) n° 1901/2006<sup>23</sup> y 1902/2006<sup>24</sup> sobre medicamentos para uso pediátrico. Estos reglamentos exigen la exclusividad y obligatoriedad de realizar estudios específicos en la población infanto-juvenil para la aprobación de los fármacos en este grupo de edad, de tal manera que se disponga de mayor información sobre la eficacia y seguridad de estos medicamentos en esta población y así reducir su uso en indicaciones no autorizadas. Para cumplir los reglamentos de la EMA anteriormente citados, los laboratorios titulares de la autorización de su comercialización tienen la obligación de presentar en el momento de cumplimentar las solicitudes de autorización de comercialización, o las solicitudes de autorización de nuevas indicaciones, nuevas formas farmacéuticas o nuevas vías de administración, los resultados de los estudios pediátricos incluidos en el Plan de Investigación Pediátrica (PIP) aprobado en su momento. A no ser que se disponga de una dispensa (por utilizarse en patologías no pediátricas y por tanto no se podría llevar a cabo el estudio o por esperarse que el uso del medicamento en la población pediátrica sea ineficaz o nocivo) o de un aplazamiento en la realización de los estudios pediátricos (con el fin de no retrasar la autorización en población adulta).

El creciente número de estudios que se han llevado a cabo, han sido la base para la aprobación por parte de la FDA de los 4 antipsicóticos más frecuentemente prescritos en adolescentes (tabla 1). En marzo de 2010, aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona recibieron la aprobación para el tratamiento del trastorno bipolar (edad de 10 a 17 años; olanzapina de 13 a 17 años) y la esquizofrenia (edad de 13 a 17 años). En abril de 2011, paliperidona recibió la aprobación para el tratamiento de la esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos en niños de 12 años o mayores. Así mismo aripiprazol y risperidona están aprobados por la FDA para el tratamiento de la irritabilidad y agresión asociada al trastorno del espectro autista (edad 6 a 17 años), y existen datos de estudios controlados para el tratamiento de los trastornos de conducta (principalmente con risperidona) y trastornos por tics<sup>25</sup>.

Por otra parte, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) únicamente tiene indicación aprobada para uso en población infanto-

juvenil de los siguientes antipsicóticos:

- Aripiprazol: Esquizofrenia, a partir de los 15 años.
- Risperidona: tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticado de acuerdo al criterio DSM-IV, en los que la gravedad de la agresividad o de otros comportamientos perturbadores requieren tratamiento farmacológico.
- Pimozida: psicosis agudas y crónicas y trastornos de ansiedad. No en menores de 3 años.
- Clorpromazina: esquizofrenia y síndromes delirantes crónicos; psicosis agudas, crisis maníacas, accesos delirantes, síndromes confusionales. A partir del primer año de edad.
- Haloperidol: tratamiento sintomático coadyuvante de la ansiedad grave; agitaciones psicomotoras de cualquier etiología: estadios maníacos, delirium tremens; estados psicóticos agudos y crónicos: delirio crónico, delirio paranoide y esquizofrénico; movimientos anómalos: tics motores, tartamudeo y síntomas de Gilles de la Tourette.
- Clozapina: pacientes con esquizofrenia resistentes a tratamiento y en pacientes con esquizofrenia que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico. Aprobado en adolescentes de 16 años o mayores.
- Amisulprida: esquizofrenia. Aunque en la ficha técnica destaca que no se recomienda el uso de amisulprida entre la pubertad y los 18 años porque la seguridad y eficacia no ha sido establecida en este rango de edad. Está contraindicada en niños hasta la pubertad.

Así mismo, en enero de 2005 la AEMPS suspendió la comercialización de tiorizadina, debido al riesgo de provocar la prolongación del intervalo QT, arritmias cardíacas y muerte súbita<sup>26</sup>.

En el caso de que los antipsicóticos sin indicación aprobada sean prescritos en estos pacientes se seguirá la legislación vigente. Se requerirá el consentimiento

informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento y la conformidad del director médico del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento. El médico responsable deberá notificar las reacciones adversas y respetar las restricciones ligadas a la prescripción y/o dispensación establecidas por el centro sanitario (RD 1015/2009)<sup>27,28</sup>.

Los medicamentos pueden ser autorizados por las agencias de evaluación de medicamentos en varios países europeos al mismo tiempo mediante uno de los tres procedimientos de registro siguientes: el procedimiento centralizado (válido en todos los países de la Unión Europea), el procedimiento de reconocimiento mutuo (la agencia nacional de un país reconoce la autorización concedida por la agencia de otro estado miembro) o el procedimiento descentralizado o nacional (la concede la agencia reguladora de cada país y es válido en el estado correspondiente). La Agencia Europea de Medicamentos únicamente es responsable del proceso de autorización de comercialización mediante el procedimiento centralizado<sup>29</sup>, por lo que son pocos los antipsicóticos autorizados por la EMA directamente. De los antipsicóticos anteriormente citados, los que presentan una autorización por este procedimiento son aripiprazol y clozapina. Los resultados del PIP de los comprimidos orales de paliperidona en el tratamiento de la esquizofrenia en jóvenes de 12 a 19 años serán presentados a la EMA próximamente, por lo que todavía no tiene indicación en la población de adolescentes y adultos jóvenes.

**Tabla 1. Indicaciones de los antipsicóticos aprobadas por la FDA para la población infanto-juvenil**

<b>Principio activo</b>	<b>Indicaciones</b>	<b>Grupo de edad para el que está aprobado</b>
Clorpromazina	Esquizofrenia	Jóvenes ( $\geq 12$ años).
	Trastornos de conducta/Hiperactividad	Niños ( $\geq 6$ meses)
Haloperidol	Esquizofrenia	Niños $\geq 3$ años.
	Síndrome de Tourette	Indicación aprobada en esquizofrenia: psicosis
	Trastornos de conducta/Hiperactividad	
Pimozida	Síndrome de Tourette	Niños $\geq 2$ años
Perfenazina	Esquizofrenia	Niños $\geq 12$ años
Tioridazina	Esquizofrenia	Niños que no responden a otros tratamientos
Aripiprazol	Esquizofrenia	Jóvenes ( $\geq 13$ años)
	Trastorno bipolar tipo I (episodios agudos manía/mixto) en monoterapia o adyuvante a litio o valproico	Jóvenes ( $\geq 10$ años)
	Irritabilidad asociada con el autismo	Niños ( $\geq 6$ años)
Olanzapina	Esquizofrenia	Jóvenes ( $\geq 13$ años).
	Trastorno bipolar tipo I (manía/mixto). Episodios agudos y mantenimiento	No primera opción en jóvenes*
Paliperidona	Esquizofrenia	Jóvenes ( $\geq 12$ años)
	Trastorno esquizoafectivo	
Quetiapina	Esquizofrenia	Jóvenes ( $\geq 13$ años)
	Trastorno bipolar tipo I (episodios agudos manía/mixto) en monoterapia o adyuvante a litio o valproico	Jóvenes ( $\geq 10$ años)
Risperidona	Esquizofrenia	Jóvenes ( $\geq 13$ años)
	Trastorno bipolar tipo I (episodios agudos manía/mixto) en monoterapia o adyuvante a litio o valproico	Jóvenes ( $\geq 10$ años)
	Irritabilidad asociada con el autismo	Niños ( $\geq 5$ años)

\* El laboratorio fabricante y la FDA notificaron a los profesionales sanitarios modificaciones en la ficha técnica y alertan sobre el potencial aumento de peso e hiperlipemia. Por este motivo aconsejan la prescripción de otros medicamentos como primera línea de tratamiento en adolescentes<sup>30</sup>.

## **1.2. Estudios longitudinales que evalúan la eficacia de los antipsicóticos en población infanto-juvenil**

### **1.2.1. Esquizofrenia de inicio temprano**

La esquizofrenia es una enfermedad grave y discapacitante que raramente se inicia antes de los 13 años, pero cuya prevalencia aumenta a lo largo de la adolescencia<sup>17</sup>. El comienzo suele ser insidioso y progresa hacia la aparición de síntomas psicóticos positivos: pensamiento desorganizado, delirios y alucinaciones. A éstos se asocian los síntomas negativos: desmotivación y alogia. También puede acompañarse de síntomas afectivos y cognitivos. Cuanto más temprana sea la edad de inicio y los síntomas sean más graves, el pronóstico suele ser peor. El tratamiento de la esquizofrenia incluye a las intervenciones farmacológicas y psicosociales. Entre éstas últimas se encuentran: la psicoeducación familiar, la capacitación en habilidades sociales, la enseñanza de habilidades para el manejo de la enfermedad, la terapia cognitivo-conductual y el tratamiento integrado del abuso de sustancias, si existiera. En cuanto al tratamiento farmacológico con antipsicóticos, el objetivo principal es reducir los síntomas más graves como las alucinaciones, el delirio, la agitación, y el pensamiento y comportamiento desorganizado. Una vez desaparecido el primer episodio agudo, se recomienda mantener el tratamiento durante al menos un año, con el fin de evitar recaídas<sup>17</sup>.

Los estudios que llevaron a la aprobación de los ASG en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes mayores de 13 años (excepto paliperidona que tienen 12 años o mayores) son estudios randomizados, doble ciego, comparados con placebo. La mayor limitación de estos estudios es su corta duración (6-8 semanas).

La aprobación de risperidona para el tratamiento de la esquizofrenia se basó en dos estudios. El primero evaluó las dosis de 1-3 mg/día y de 4-6 mg/día frente a placebo. Las dos dosis fueron bien toleradas y efectivas en la reducción de la puntuación en la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS). Los pacientes que recibieron dosis mayores, experimentaron mayores síntomas

extrapiramidales, hipertonia y somnolencia que los que recibieron dosis menores<sup>31</sup>.

En el segundo estudio que incluyó 257 pacientes de edades entre 13 y 17 años y de 8 semanas de duración, risperidona (1,5-6 mg) fue superior a un pseudo-placebo de risperidona (0,15-0,6 mg) en cuanto la variable principal, cambio en la puntuación total de la PANSS. El grupo que recibió mayores dosis experimentó más síntomas extrapiramidales y mayor aumento de peso<sup>32</sup>.

Olanzapina recibió la aprobación para el tratamiento de la esquizofrenia en base a un estudio multicéntrico con población rusa y estadounidense, en el que los pacientes se randomizaron a grupo tratado con olanzapina y grupo placebo. La diferencia obtenida en la reducción de las puntuaciones PANSS y de la escala breve de valoración psiquiátrica para niños (BPRS-C) fueron estadísticamente significativas para el grupo de olanzapina. En este estudio se observaron peores respuestas y tolerancia de olanzapina comparado con los estudios realizados en adultos. Los autores sugieren que estas peores respuestas pueden ser debidas a que la esquizofrenia de inicio en adolescentes es más grave que en adultos<sup>33</sup>.

El ensayo de aprobación de quetiapina para el tratamiento de la esquizofrenia tuvo una duración de 6 semanas e incluyó a pacientes de 13 a 17 años. Tras un periodo de lavado de 1 a 28 días, los pacientes fueron randomizados a recibir quetiapina dosis de 400 mg/día (n=73), 800 mg/día (n=74) o placebo (n=75). Ambas dosis mostraron una reducción significativa en la puntuación de la PANSS desde el nivel basal en comparación con placebo y en torno al 50 % de los pacientes tratados con quetiapina experimentaron “mucho mejoría” o “bastante mejoría” (estudio FDA S112)<sup>34</sup>. En el estudio de extensión, abierto, de 26 semanas de duración, la eficacia de quetiapina se mantuvo a largo plazo (estudio FDA S150)<sup>35,36</sup>.

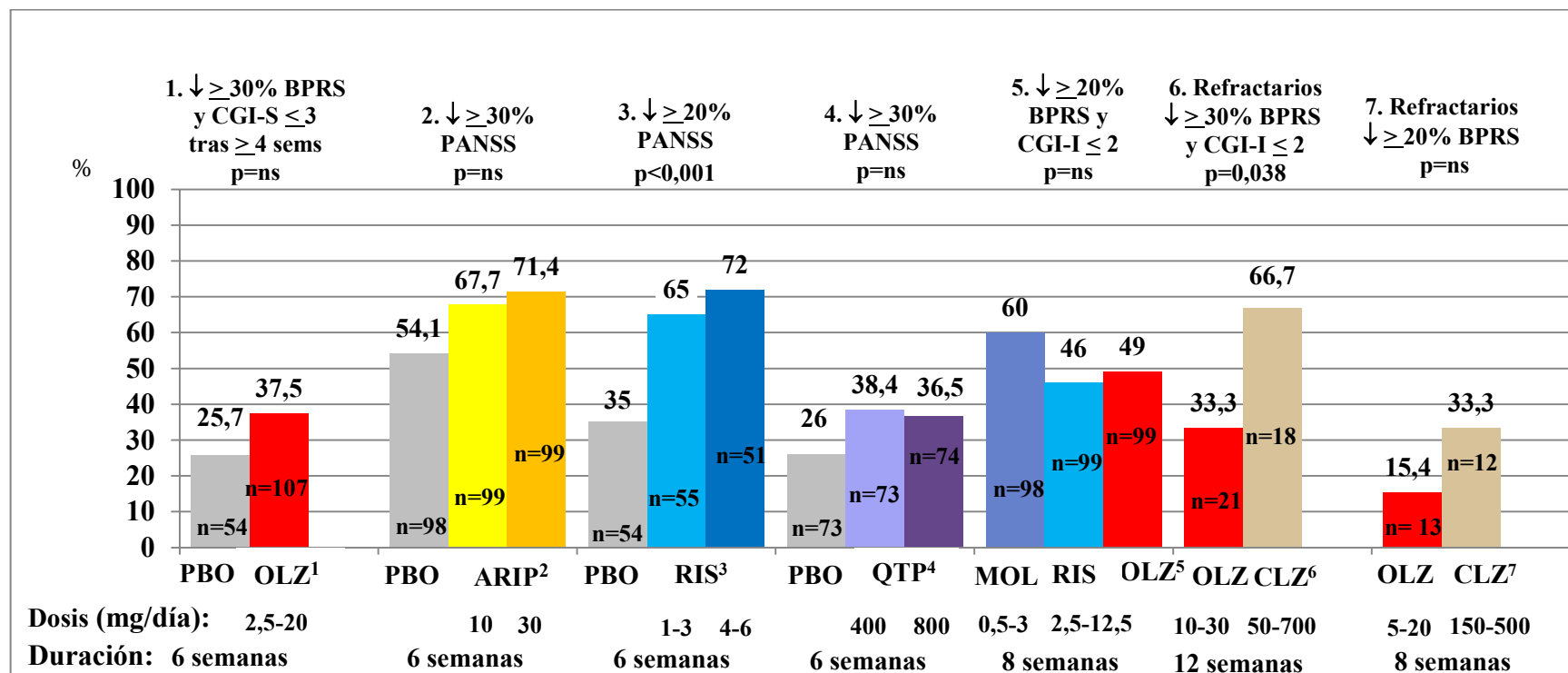
Aripiprazol recibió la aprobación basado en un estudio de gran tamaño muestral en el que se evaluaron dos dosis de aripiprazol (10 y 30 mg) frente a placebo. Ambas dosis demostraron ser superiores a placebo<sup>37</sup>, pero también se observaron mayores síntomas extrapiramidales, somnolencia y temblores que con placebo. Sin embargo, los estudios randomizados con grupo activo en adolescentes con

esquizofrenia u otros trastornos psicóticos indican que la respuesta sintomática no es estadísticamente significativa entre haloperidol, olanzapina y risperidona<sup>38</sup>; entre olanzapina, risperidona y molindona (estudio de tratamiento para trastornos del espectro de la esquizofrenia de inicio temprano; TEOSS, por sus siglas en inglés)<sup>39</sup>; olanzapina y quetiapina<sup>40</sup>; olanzapina y risperidona<sup>41</sup>. Las diferencias entre los tratamientos se observaron en relación a las reacciones adversas.

Por otra parte, en pacientes con esquizofrenia de inicio muy temprano (menores a 13 años) o temprano (menores a 18 años) resistentes al tratamiento, 3 estudios realizados con clozapina han demostrado que clozapina es superior en la reducción de los síntomas negativos y presenta mayores tasas de respuestas tanto a dosis estándares<sup>42</sup> como a dosis altas (hasta 30 mg)<sup>43</sup> de olanzapina y dosis estándares de haloperidol<sup>44</sup>. Sin embargo, clozapina se asoció con neutropenia y ataques de epilepsia y olanzapina con anomalías lipídicas y ataques de epilepsia.

Por tanto, los ASG han demostrado ser superiores en los estudios que hasta ahora han comparado la eficacia clínica de los ASG frente a placebo o dosis infraterapéuticas. De igual manera los estudios que han comparado los distintos ASG entre sí y los ASG frente a los APG en el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos psicóticos, no han observado diferencias significativas en las medidas de eficacia, con la excepción de la superioridad de la clozapina en pacientes con esquizofrenia refractaria a tratamiento<sup>45,46</sup>.

Figura 3. Tasa de respuesta de los antipsicóticos de segunda generación en población infanto-juvenil con esquizofrenia.



1. Kryzhanovskaya et al<sup>33</sup>; 2. Findling RL et al<sup>37</sup>; 3. Haas M et al<sup>31</sup>; 4. Findling RL et al<sup>34</sup>; 5. Sikich L et al<sup>39</sup>; 6. Kumra S et al<sup>43</sup>; 7. Shaw P et al<sup>42</sup>.

Abreviaturas: PBO: placebo; OLZ: olanzapina; RIS: risperidona; QTP: quetiapina; CLZ: clozapina; BPRS: Escala breve de valoración psiquiátrica; Brief Psychiatric Rating Scale; PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos; Positive and Negative Symptom Scale; CGI-I: Escala de impresión clínica global, mejoría; Clinical Global Impression Improvement.

De los resultados de eficacia de los 4 primeros estudios de 6 semanas de duración representados en la figura 3, Correll calculó el Número Necesario de Pacientes a Tratar (NNT), siendo el intervalo de confianza del 95 % de 5 a 10<sup>47</sup>. Es decir, de 5 a 10 pacientes deberían recibir un ASG durante 6 semanas, en lugar de placebo, para que un paciente adicional se beneficie de obtener una reducción en torno a un 30 % en la puntuación total PANSS ó BPRS.

### **1.2.2. Trastorno Bipolar tipo I, con episodio maniaco o mixto**

El trastorno bipolar pediátrico es un trastorno afectivo de larga evolución en el que se alternan a lo largo del tiempo episodios depresivos con episodios maniacos. Es una enfermedad neuropsiquiátrica compleja que presenta un gran interés clínico y de investigación debido a su impacto abrumador en la salud pública. Su diagnóstico durante la infancia tiene un impacto significativo en el desarrollo emocional y el funcionamiento general de los niños y adolescentes. Además cada vez se diagnostica más en niños y adolescentes. En este sentido, un estudio sobre las tendencias nacionales en EEUU en las consultas externas de jóvenes con trastorno bipolar estimó que hubo un aumento de 40 veces en este diagnóstico entre 1994 y 2003<sup>48</sup> aunque en Europa el aumento fue mucho más moderado<sup>49</sup>. Esto puede ser debido a las diferencias en los criterios de diagnóstico de trastorno bipolar entre EEUU y Europa. En Europa el trastorno bipolar tipo I tiene los mismos criterios que en adultos excepto la irritabilidad, que no se considera un criterio diagnóstico. Además no contempla el diagnóstico en niños y adolescentes de trastorno bipolar tipo II y de trastorno bipolar no especificado porque los criterios diagnósticos no están validados en esta población<sup>20</sup>. En cambio, en EEUU se contempla el diagnóstico del trastorno bipolar tipo I y II con criterios similares a los adultos y el trastorno bipolar no especificado se podría diagnosticar en población infanto-juvenil<sup>18</sup>.

El tratamiento de trastorno bipolar en niños y adolescentes consiste en emplear fármacos junto con las terapias psicosociales, centradas en la familia y en el paciente.

La FDA ha aprobado la risperidona y el aripiprazol en niños de 10 años o mayores y la olanzapina en niños de 13 años o más para el tratamiento de la manía aguda.

La quetiapina está aprobada en monoterapia o en terapia combinada con litio o valproico para el tratamiento de la manía aguda en niños de 10 años o más. Todos los fármacos se han estudiado en pacientes con trastorno bipolar tipo I.

Risperidona recibió la aprobación en base a un estudio de 3 semanas de duración, doble ciego, controlado con placebo para el tratamiento de episodios de manía aguda o mixtos en pacientes pediátricos con trastorno bipolar tipo I. En este estudio los sujetos fueron asignados al azar al tratamiento con risperidona a dosis de 0,5-2,5 mg/día (n=50), risperidona 3-6 mg/día (n=61) o placebo (n=58). Se demostró que ambos grupos de risperidona fueron significativamente más eficaces que el placebo, al mismo tiempo que no se observaron diferencias entre los 2 grupos de dosificación. El grupo de dosis baja presentó menos eventos adversos, como somnolencia, fatiga y síntomas extrapiramidales, y menos abandonos del tratamiento que el grupo de dosis alta<sup>50</sup>.

Olanzapina fue aprobada debido a un estudio de Tohen y colaboradores que realizaron un estudio también de 3 semanas de duración, doble ciego, randomizado, con 161 niños y adolescentes tratados con olanzapina o placebo. El grupo tratado con olanzapina obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la puntuación de la Escala de valoración de la manía de Young (YMRS) respecto al grupo placebo. Sin embargo el grupo de olanzapina (n=107) presentó una ganancia de peso significativamente mayor que el placebo (n=54) (3,7 *versus* 0,3 kg)<sup>51</sup>.

El ensayo de registro de indicación de quetiapina en niños y adolescentes (edad 10-17 años) tuvo una duración de 3 semanas (estudio FDA S149)<sup>35</sup>. Tras un periodo de lavado de 1 a 28 días, los pacientes se randomizaron a recibir dosis de 400 mg/día (n=93), 600 mg/día (n=95) o placebo (n=89). Ambas dosis demostraron eficacia superior a placebo en la reducción de la puntuación en YMRS desde el nivel basal. En el estudio de extensión, abierto, de 26 semanas de duración, la eficacia de quetiapina se mantuvo a largo plazo (estudio FDA S150)<sup>35,36</sup>.

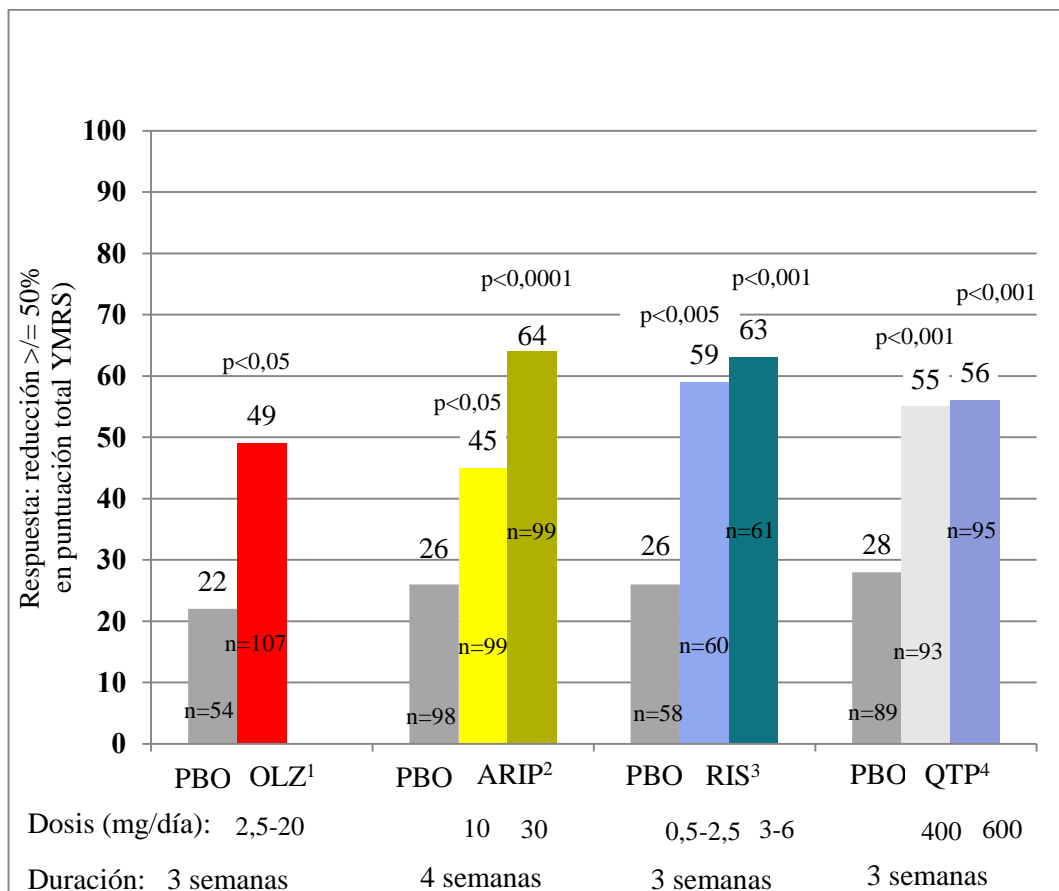
En relación con la quetiapina, se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que evalúan su eficacia en el tratamiento de la manía aguda. En

monoterapia en uno de los estudios y como tratamiento coadyuvante en el otro. Ambos evalúan pacientes con trastorno bipolar tipo I en fase maniaca o mixta y con frecuente comorbilidad con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). El primer estudio<sup>52</sup>, compara quetiapina y placebo, ambos como tratamiento coadyuvante al valproico. Durante seis semanas, 15 adolescentes (12-18 años), recibieron valproico y quetiapina y otros 15 valproico y placebo. El grupo que recibió quetiapina mostró una mejoría clínica significativamente mayor (reducción significativa en la YMRS) y una mayor tasa de respuesta (mejoría en la YMRS  $\geq$  50%). En el segundo estudio, controlado con grupo valproico<sup>53</sup>, quetiapina y ácido valproico fueron igualmente efectivos en lo referente al cambio en la puntuación YMRS. Pero quetiapina fue superior en la tasa de reducción en la puntuación YMRS y la velocidad de respuesta (los síntomas maniacos se resolvieron antes). Por otra parte, un estudio reciente evaluó quetiapina frente a placebo para el tratamiento de la depresión en el trastorno bipolar<sup>54</sup>, no observando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Aunque la elevada tasa de respuesta del grupo placebo junto con el pequeño tamaño muestral y la corta duración del estudio pueden haber sesgado los resultados de eficacia.

La eficacia de aripiprazol para el tratamiento de la manía bipolar se evaluó en un estudio de 4 semanas de duración, controlado con placebo en el que 2 dosis fijas de aripiprazol (10 mg/día ó 30 mg/día) se compararon con el placebo. Ambas dosis fueron superiores a placebo<sup>55</sup>. Otro estudio randomizado realizado por Tramontina y colaboradores demostró la superioridad de aripiprazol frente a placebo, y sin aumento de peso significativo<sup>56</sup>.

Por tanto, se puede resumir que casi todos los ASG presentan una mejora significativa en comparación con placebo en la escala de impresión clínica global-escala bipolar (CGI-Bipolar scale) y en la YMRS. Sin embargo no son significativamente mejores que placebo en la mejora de los síntomas depresivos<sup>57</sup>.

Figura 4. Tasas de respuesta (reducción de  $\geq 50\%$  en puntuación total YMRS) de los antipsicóticos de segunda generación en comparación con placebo en niños y adolescentes con trastorno bipolar tipo I.



1. Tohen M, et al<sup>51</sup>; 2. Findling, et al<sup>55</sup>; 3. Haas M, et al<sup>50</sup>; 4. FDA. New Drug Application Clinical Review. Estudio 149<sup>35</sup>.

Abreviaturas: PBO: placebo; ARIP: aripiprazol; RIS: risperidona; QTP: quetiapina; YMRS: Escala de valoración de la manía de Young; Young Mania Rating Scale.

En una publicación realizada por Correll donde calculó el NNT en base a los resultados de eficacia de los 4 estudios representados en la figura 4, junto con otro donde se comparaba ziprasidona con placebo, el NNT fue de 4, con un intervalo de confianza del 95 % de 3,3-5,3<sup>58</sup>. Esto quiere decir que hay que tratar de 3 a 6 pacientes con un ASG, en lugar de con placebo, para que un paciente adicional se beneficie de obtener una reducción en la puntuación total del YMRS  $\geq 50\%$ .

### 1.2.3. Trastorno del espectro autista

El autismo es un trastorno grave de la infancia que se caracteriza por alteraciones en la comunicación recíproca y en la socialización y en otros síntomas tales como conductas repetitivas, monótonas e intereses restringidos. Los otros trastornos

generalizados del desarrollo (TGD) tienen presentaciones similares al autismo, pero diferencias cuali-cuantitativas en su sintomatología. Las terapias no farmacológicas –tales como programas educativos, del lenguaje y ocupacionales, y enfoques conductuales y psicosociales- están dirigidas a mejorar el lenguaje y la socialización. El objetivo del tratamiento farmacológico es reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida tanto de los niños y adolescentes como de sus familias.

El haloperidol es el APG más estudiado en el autismo tanto en ensayos a corto como a largo plazo. Se observó que, administrado a dosis bajas, es efectivo para reducir la hiperactividad, la agresividad, las conductas auto-agresivas, las rabietas, la labilidad del estado de ánimo, la irritabilidad, el aislamiento social y las conductas estereotipadas. Sin embargo, la administración de haloperidol se asoció con la aparición de discinesia tardía<sup>59</sup>. Por este motivo se iniciaron estudios con ASG en el tratamiento del autismo.

Existen publicaciones de casos clínicos y estudios con clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o aripiprazol en el tratamiento del trastorno autista y otros TGD. Hasta la fecha, sin embargo, sólo se han publicado estudios doble ciego, controlados con placebo, con sujetos suficientes como para alcanzar el poder estadístico adecuado sobre risperidona y aripiprazol. Estos son los únicos ASG con aprobación por parte de la FDA para el tratamiento de la irritabilidad asociada al autismo.

Tres estudios randomizados llevaron a la aprobación por parte de la FDA de risperidona. En el primer estudio<sup>60</sup> (Research Units on Pediatric Psychopharmacology, RUPP 2002) 101 niños [edad media (DE) 8,8 (2,7) años] con trastornos del espectro autista, fueron asignados al azar para recibir 8 semanas de risperidona o placebo. Al inicio del estudio, todos los sujetos presentaban mucha irritabilidad (agresión, auto-lesión, rabietas, cambios de humor rápidos), con una puntuación en la subescala de irritabilidad de la Lista de Verificación del Comportamiento Aberrante [Aberrant Behaviour Checklist: (ABC-I)] de 18 puntos o mayor. El tratamiento con risperidona durante 8 semanas consiguió en una reducción de un 57% en la puntuación de la ABC-I en comparación con una disminución del 14% en el grupo placebo, lo que supone una reducción de 4 veces en comparación con placebo. De los sujetos tratados con risperidona, el 69%

fueron clasificados como respondedores al tratamiento, en comparación con el 12% de los que recibieron placebo. La risperidona se asoció con un aumento de peso medio de 2,68 kg, en comparación con 0,81 kg con placebo ( $p < 0,0001$ ).

En el estudio de continuación del RUPP 2002, el estudio RUPP 2005<sup>61</sup>, 63 sujetos que respondieron a las 8 semanas de tratamiento agudo continuaron tratamiento con risperidona en una fase abierta durante 16 semanas. Durante este periodo la escala ABC-I permaneció estable. Tras las 16 semanas de tratamiento, 32 sujetos que fueron clasificados como respondedores fueron randomizados a continuar el tratamiento con risperidona ( $n=16$ ) o a sustitución por placebo ( $n=16$ ) durante un periodo de 8 semanas. En los sujetos randomizados a grupo placebo, 10 de 16 (62,5 %) mostraron un empeoramiento en los síntomas en comparación con 2 de 16 (12,5 %) sujetos que continuaron el tratamiento con risperidona ( $p=0,01$ ). Estos resultados sugieren que, posiblemente, es necesario el tratamiento con risperidona durante más de 6 meses para prevenir recaídas. Tras 6 meses de tratamiento los pacientes tratados con risperidona ganaron una media de 5,1 kg.

En el tercer estudio<sup>62</sup>, de 8 semanas de duración y controlado con placebo, se incluyeron 79 niños de 5 a 12 años con trastornos del espectro autista. La puntuación media basal de la ABC-I fue de 20. El 53 % de los sujetos tratados con risperidona fueron considerados respondedores, frente al 18 % de los que recibieron placebo.

Pandina y colaboradores realizaron otro estudio randomizado donde risperidona demostró ser superior a placebo<sup>63</sup>. Por otra parte y aunque no fue un estudio de registro, Luby y colaboradores<sup>64</sup> realizaron un estudio de 6 meses que incluyó 23 niños más pequeños (2,5 a 6 años) en el que no se observaron diferencias significativas entre placebo y risperidona en lo que se refiere a la mejora del comportamiento ni de las habilidades sociales (cambio en la Escala de Valoración del Autismo Infantil [CARS]: risperidona: -4,6; placebo: -1,8;  $p=0,114$ ). Los niños en el grupo de risperidona experimentaron un aumento de peso significativo (2,96 kg) respecto a placebo (0,61 kg) ( $p=0,008$ ) y un aumento significativo en los niveles de prolactina.

Respecto a aripiprazol, 2 estudios ayudaron a la aprobación por parte de la FDA para el tratamiento de la irritabilidad asociada al autismo en edades comprendidas

entre los 6 y los 17 años. En el primero, de 8 semanas de duración, controlado con placebo, se utilizaron dosis fijas de aripiprazol (5, 10 y 15 mg/día) en 218 niños y adolescentes (media de edad de 9,7 años). Se observó que todas las dosis de aripiprazol fueron mejores que placebo en la reducción de la puntuación de la subescala de irritabilidad de la ABC y la escala de impresión clínica global (CGI)<sup>65</sup>. Tras 8 semanas de tratamiento, el aumento de peso medio fue de: placebo: + 0.3 kg; 5 mg: 1,3 kg; 10 mg: 1,3 kg y 15 mg: 1,5 kg. En el segundo estudio de diseño parecido, pero con dosis flexibles de aripiprazol, también se observó mayor eficacia de aripiprazol respecto a placebo<sup>66</sup>.

Por tanto, en comparación con placebo, los pacientes tratados con aripiprazol o risperidona presentan una mejoría mayor en los síntomas del autismo, medidos mediante las escalas ABC y CARS y menores síntomas obsesivos-compulsivos asociados con este trastorno. La reacción adversa más relevante del tratamiento con risperidona fue el aumento de peso y fue el motivo por el que abandonaron el tratamiento algunos pacientes.

Por otra parte, un estudio randomizado evaluó la eficacia de olanzapina frente a placebo en el tratamiento de la agresividad en adolescentes con diagnóstico de autismo, Síndrome de Asperger o trastornos del comportamiento no especificados. Se incluyeron 11 niños de 6 a 14 años. Se observó una mejoría medida mediante la Escala de Impresión Clínica Global-mejoría (CGI-I) en 3 de los 6 (50 %) niños tratados con olanzapina mientras que en el grupo placebo 1 de 5 pacientes (20 %) experimentaron mejoría<sup>67</sup>.

Existen dos estudios en la literatura en lo que se comparan un APG (haloperidol) frente a un ASG (risperidona u olanzapina). En el primero Miral y colaboradores<sup>68</sup> realizaron un estudio randomizado, con 30 niños de 7 a 17 años en el que compararon haloperidol con risperidona durante 12 semanas. En general los dos tratamientos mejoraron las medidas de respuesta. Pero al comparar ambos grupos observaron que la risperidona fue más efectiva que el haloperidol en el tratamiento de los síntomas conductuales, impulsividad, habilidades lingüísticas y alteraciones de sociabilidad medido mediante la Escala de calificación de la vida real de Ritvo-Freeman en niños con TGD. Tras este estudio se inició una fase abierta de 24 semanas como fase de mantenimiento<sup>69</sup> y se observó que la

risperidona presentó mejor perfil de tolerancia y fue más efectiva que el haloperidol. En el otro estudio, Malone y colaboradores<sup>70</sup> publicaron una mejora de olanzapina en comparación con haloperidol en la disminución de conductas como la agresión e hiperactividad medidas mediante la Escala para valoración psiquiátrica infantil (CPRS). Pero no se observaron diferencias significativas en otras subescalas.

#### **1.2.4. Trastorno de comportamiento perturbador**

Los trastornos de comportamiento perturbador (TCP) incluyen el trastorno disocial, el trastorno oposicionista desafiante y el trastorno de comportamiento perturbador no especificado. Son trastornos frecuentes, tienen una prevalencia los dos primeros del 1-4% y 1-6% respectivamente en la población entre 9 y 17 años. Esta prevalencia aumenta en los niños menos inteligentes hasta llegar a un 25 % en los casos de retraso mental. Estos trastornos incluyen a menudo agresividad, violación de los derechos básicos de los demás y de las normas. Los pacientes tienen mayor riesgo de abuso de sustancias, conductas de riesgo, criminalidad y deterioro de la salud durante la vida adulta; por lo tanto, un tratamiento adecuado es importante para minimizar las consecuencias a largo plazo<sup>71</sup>. Los TCP tienen una alta comorbilidad con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Cuando las estrategias habituales (medidas psicológicas, educacionales y sociales destinadas al paciente, la familia y al entorno) no son suficientes para manejar el cuadro en forma adecuada se recomienda la administración de ASG. En estos problemas de conducta no asociadas a cuadros psicóticos, el tratamiento intenta una reducción del comportamiento perturbador para poder establecer una intervención psicoterapéutica en el paciente y su entorno. Se pretende obtener un control o mejoría de los síntomas, facilitando la adaptación al entorno familiar, escolar/laboral y social.

Aunque no hay un tratamiento aprobado específico para este grupo de población, la risperidona parece ser efectiva y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con trastorno disocial; además, puede administrarse junto con el metilfenidato, por lo que también se recomienda para el tratamiento de los niños con TDAH comórbido<sup>72</sup>.

En una revisión de 8 estudios controlados con placebo<sup>25</sup> la superioridad de la risperidona frente a placebo se demostró en la variable principal de medida, la Escala de Impresión Clínica Global (CGI), en adolescentes con TDAH con agresividad, trastorno disocial y trastorno oposicionista desafiante. La mayoría de los estudios estaban limitados a pacientes con retraso mental. De hecho, son varios los estudios que se han centrado en la evaluación de la risperidona en la población pediátrica con trastornos del comportamiento y capacidad intelectual inferior a la normal. En general, los resultados de estos estudios concluyen que la risperidona reduce significativamente la puntuación de la subescala de trastornos de conducta del Formulario Nisonger de Puntuación de la Conducta Infantil [Nisonger Child Behavior Rating Form (NCBRF)] en comparación con placebo. La duración de estos estudios varía desde 6 semanas<sup>73-75</sup> hasta 1 o 2 años<sup>76,77</sup>.

Por otra parte, también se ha realizado un estudio que evalúa la eficacia de la risperidona en pacientes con inteligencia normal. Armenteros y colaboradores<sup>78</sup> en este estudio randomizado de 4 semanas de duración de risperidona frente a placebo, concluyeron que la risperidona es moderadamente efectiva cuando se utiliza en combinación con estimulantes para el tratamiento de la agresividad asociada a TDAH resistente. En este sentido, la Unión Europea, por medio de la corriente de ayuda del Séptimo Programa Marco ha aprobado la financiación de un PIP sobre la administración de risperidona en el tratamiento de niños y adolescentes con un cociente intelectual dentro de los límites normales y un trastorno de conducta<sup>79</sup> (Pediatric European Risperidone Studies: PERS, por sus siglas en inglés). Se trata de un estudio internacional, multicéntrico, randomizado, doble ciego frente a placebo, con el que se pretende estudiar en 600 pacientes la eficacia y seguridad del fármaco a corto plazo, el mantenimiento de la respuesta clínica después de la discontinuación del tratamiento y la seguridad a largo plazo en esta población; así como estudiar la tolerabilidad y los factores asociados al efecto de la risperidona en esta población. El objetivo último será obtener evidencia clínica del efecto e indicaciones de la risperidona y actualizar sus parámetros de utilización en el tratamiento de trastorno de conducta de niños y adolescentes.

Es también relevante mencionar el primer estudio de tratamiento de

mantenimiento con la risperidona, realizado por Reyes y colaboradores<sup>76</sup>. Era un estudio controlado con placebo en niños y adolescentes (5-17 años) diagnosticados de trastornos de comportamiento perturbador. Una muestra de 527 pacientes comenzó el estudio con una fase inicial abierta de tratamiento con la risperidona durante 6 semanas. De ellos, 436 pacientes que habían respondido al antipsicótico en la fase abierta del ensayo continuaron con una fase ciego-simple durante otras 6 semanas; y 335 que constataron respuesta mantenida al fármaco fueron randomizados a un tratamiento doble ciego durante 6 meses. Los resultados indicaron que la recurrencia de síntomas estaba significativamente retrasada en el grupo de pacientes que respondieron inicialmente a risperidona y continuaron el tratamiento el mayor periodo de tiempo posible. El tiempo hasta la reaparición de síntomas medido como el número de días hasta que el 25 % de la muestra presentó un deterioro mantenido fue de 119 días para el grupo tratado con risperidona comparado con 37 días para aquellos tratados con placebo ( $p < 0,002$ ).

Con respecto a quetiapina, no existen en la actualidad estudios concluyentes. Un estudio de 7 semanas de duración, randomizado, evaluó la eficacia de la quetiapina en la reducción de la agresividad, pero no demostró efectividad respecto a placebo<sup>80</sup>.

### **1.2.5. Otros trastornos**

El trastorno de la Tourette tiene su inicio en la infancia y se caracteriza por la presencia de múltiples tics motores y vocales. La mayoría de estos pacientes también cumplen los criterios de otros trastornos psiquiátricos comórbidos: trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), TDAH, trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad. El curso de este trastorno es crónico y puede asociarse a un deterioro significativo.

La terapia conductual orientada tanto al control de los tics como de la sintomatología obsesiva ayuda no sólo a tratar los síntomas de la enfermedad, en distintas situaciones de la vida del paciente, sino también a buscar la causa de ésta. En cambio el tratamiento farmacológico está orientado a disminuir la gravedad de los tics.

Tres antipsicóticos de primera generación (haloperidol, pimozida, y flufenazina) han demostrado ser agentes muy eficaces en la supresión de los tics, presumiblemente por bloqueo de los receptores de dopamina postsinápticos D2 en los ganglios basales<sup>81</sup>. En la actualidad, sólo pimozida tiene la indicación por la FDA para el trastorno de Tourette en niños mayores de 12 años.

Entre los ASG, la risperidona presenta la mayor evidencia de eficacia evaluada en ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento del síndrome de Tourette, incluyendo una comparación frente a pimozida<sup>82</sup>. En otro estudio randomizado<sup>83</sup> se evaluó la eficacia de la risperidona frente a placebo en la reducción de la gravedad de los tics en 34 pacientes de edades entre 8 y 62 años. De estos, 26 pacientes tenían menos de 18 años (edad media 11,1 años). Tras 8 semanas de tratamiento, los 16 pacientes en el grupo de risperidona mostraron una reducción de un 32 % en los síntomas de tics desde el nivel basal medidos mediante la Escala de Gravedad Global de Tics de Yale (YGTSS) que fue significativamente mayor que la reducción del 7 % observada en el grupo placebo (n=18). Cuando se evaluaron los pacientes pediátricos por separado, los 12 pacientes randomizados a risperidona mostraron la misma reducción en los síntomas por tics. No se observaron eventos adversos motores. Sin embargo, se observó un aumento de peso estadísticamente significativo del grupo de risperidona (2,8 kg) comparado con ningún cambio en el grupo placebo. En otro estudio la risperidona demostró no ser superior a clonidina<sup>84</sup>.

La evidencia para el tratamiento de los trastornos por tics con olanzapina es escasa, y con aripiprazol se ha documentado un estudio abierto que sugiere que podría ser eficaz en la reducción de los tics<sup>85</sup>.

Los ASG también se utilizan en niños y adolescentes en el tratamiento de las depresiones psicóticas<sup>86</sup>, los trastornos de estrés postraumático (tras el fracaso de psicoterapia y antidepresivos)<sup>87</sup>, en algunos casos de trastornos obsesivos compulsivos<sup>88</sup> (aunque no existen estudios controlados) y de anorexia nerviosa<sup>89</sup>.

Por tanto, y como sugiere una revisión de estudios publicada recientemente en la que se evaluaba la efectividad de los antipsicóticos en la población infanto-juvenil, los ASG presentan mejores resultados que placebo en los síntomas

asociados a trastornos de conducta, trastorno bipolar, esquizofrenia y gravedad de los tics<sup>57</sup>.

En la tabla 2 se resumen los datos de los estudios que se han considerado más relevantes en cuanto a la evaluación de la eficacia de los ASG en población infanto-juvenil.

Tabla 2. Resultados de los estudios que evalúan la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación

	Medida de eficacia	Valores basales-finales	Comparaciones entre fármacos y comparaciones intrafármaco	Conclusiones, limitaciones y comentarios
<b>ESQUIZOFRENIA</b>				
<b>Ensayos de registro de indicación</b>				
<b>Haas M (2009)<sup>31</sup></b> N=160. Edad: 13-17 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	PANSS	RIS 1-3 mg: cambio - 21,3 RIS 4-6 mg: cambio -21,2 PBO: cambio - 8,9  Respondedores (reducción $\geq 20$ % en puntuación total PANSS) RIS 1-3 mg: 65 % RIS 4-6 mg: 72 % PBO: 35 %	RIS (ambos grupos) – PBO: $p<0,05$	Risperidona a dosis de 1-3 mg/día y 4-5 mg/día fueron bien toleradas y efectivas en adolescentes con episodios agudos de esquizofrenia. La dosis adecuada podría ser 1-3 mg/día debido a su mejor balance beneficio-riesgo. Limitaciones: dosis fijas, corta duración.
<b>Haas (2009b)<sup>32</sup></b> N=257. Edad: 13-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ.	PANSS	RIS (1,5-6): $96,4 \pm 15,4 - 72,8 \pm 22,5$ RIS (0,15-0,6): $93,3 \pm 14,1 - 80,8 \pm 24,3$	RIS (1,5-6) > RIS (0,15-0,6): $p<0,05$  RIS (1,5-6): $p<0,05$ RIS (0,15-0,6): $p<0,05$	Los pacientes con dosis altas de risperidona mejoraron significativamente en comparación con los de menor dosis, aunque experimentaron mayores SEP.
<b>Kryzhanovskaya (2009)<sup>33</sup></b> N=107. Edad: 13-17 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ.	BPRS-C PANSS	BPRS-C: OLZ: $50,3 \pm 10,0$ (cambio: -19,4) PBO: $50,1 \pm 8,6$ (cambio: -9,3)  PANSS: OLZ: - 21,3 PBO: - 8,8	OLZ-PBO: $p<0,05$  OLZ: $p<0,05$ PBO: No disponible	Los pacientes tratados con olanzapina experimentaron mejoría significativa en los síntomas. Limitaciones: corta duración, criterios de inclusión estrictos. Posible sesgo a favor de olanzapina ya que a las 3 semanas, si no mejoraban se podían cruzar al tratamiento con olanzapina.
<b>Quetiapina S112<sup>34,35</sup></b> N=222. Edad: 13-17 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	PANSS	Cambio QTP 400 mg: - 27,3 (2,6) QTP 800 mg: - 28,4 (1,8) PBO: - 19,2 (3)	QTP (ambos grupos) – PBO: $p<0,05$ QTP (400)-QTP (800): NS	
<b>Findling (2008)<sup>37</sup></b> N=302. Edad: 13-17 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	PANSS	ARIP 10 mg: $93,7 \pm 15,7$ (cambio: $-26,7 \pm 1,9$ ) ARIP 30 mg: $94,9 \pm 15,5$ (cambio: $-28,6 \pm 0,9$ ) PBO: $95,0 \pm 15,5$ (cambio: $-21,2 \pm 1,9$ )	ARIP (10)-ARIP (30): NS ARIP (10)>PBO: $p=0,05$ ARIP (30)>PBO: $p<0,05$	Las dos dosis (10 y 30 mg) de aripiprazol fueron superiores a placebo. Limitaciones: corta duración. Comentarios: elevada respuesta del grupo placebo.

	Medida de eficacia	Valores basales-finales	Comparaciones entre fármacos y comparaciones intrafármaco	Conclusiones, limitaciones y comentarios
<b>Aleatorizado comparadores activos</b>				
<b>Sikich (2008)</b> <sup>39</sup> N=116. Edad: 8-19 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ, OP	PANSS CGI-I	PANSS MOL: 99,7±20,3 (cambio: -27,0±17,7) OLZ: 100,3±17,4 (cambio: -26,6±17,8) RIS: 103,3±21,6 (cambio: -23,7±25,5)  % de pacientes que mejoraron CGI-I: MOL: 60 % OLZ: 49 % RIS: 46 %	MOL-RIS: NS MOL-OLZ: NS RIS-OLZ: NS  MOL: p<0,05 OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	Risperidona y olanzapina no demostraron ser superiores a molindona. Elevado aumento de peso con olanzapina y risperidona. Limitaciones: no control con placebo, el grupo de molindona utilizó bencztropina (sesgo para evaluar SEP).
<b>Sikich (2004)</b> <sup>38</sup> N=50, Edad: 8-19 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ, OP.	BPRS-C	HAL: 49,0±14,0 – 33,0±19 (cambio: - 11) OLZ: 50,0±10 – 22,0±12 (cambio: -28) RIS: 54,0±1,3 – 27,0±20 (cambio: -27)	HAL-RIS: NS HAL-OLZ: NS RIS-OLZ: NS  HAL: p<0,05 OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	Risperidona y olanzapina son eficaces en la reducción de síntomas psicóticos en niños y adolescentes con una variedad de diagnósticos. No hay diferencias entre grupos. Limitaciones: pequeño tamaño muestral, heterogeneidad de diagnósticos, uso de otra medicación permitida.
<b>Shaw (2006)</b> <sup>42</sup> N=25, Edad: 7-16 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ.	SANS	CLZ: 52±23 (cambio: -25) OLZ: 52±19 (cambio: -14)	CLZ > OLZ: p<0,05  CLZ: p<0,05 OLZ: p<0,05	Clozapina presenta mejor perfil de respuesta clínica, pero más eventos adversos. Limitaciones: tamaño muestral, duración, pacientes ingresados.
<b>Kumra (1996)</b> <sup>44</sup> N=21, Edad: 14±2,3 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	BPRS	CLZ: 63±14 – 52,5±12,8 HAL: 84,7±17,6 – 64,7±16,1	CLZ > HAL: p<0,05  CLZ: p<0,05 HAL: p<0,05	Clozapina es superior a haloperidol en la mejora de los síntomas positivos y negativos en esquizofrenia de inicio muy temprano, pero presenta mayores eventos adversos.
<b>Kumra (2008)</b> <sup>45</sup> N=39, Edad: 10-18 años. Dur: 12 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ.	SANS	CLZ: 10,3±3,6 – 6,6±4,4 OLZ: 9,4±2,7 – 7,6±3,8	CLZ > OLZ: p<0,05	Se observaron diferencias en los síntomas negativos, pero no se observaron diferencias significativas en otras medidas de eficacia.

	Medida de eficacia	Valores basales-finales	Comparaciones entre fármacos y comparaciones intrafármaco	Conclusiones, limitaciones y comentarios
<b>Abiertos</b>				
<b>Arango (2009)</b> <sup>40</sup> N=50. Edad: 16±1,3 años. Dur: 6 meses. Diseño: ANC. Diagnósticos: ESQ, OP.	PANSS	OLZ: 105,7±20,0 – 71,6±17,3 QTP: 91,1±21,4 – 67,3±17,9	OLZ-QTP: NS  OLZ: p<0,05 QTP: p<0,05	Olanzapina y quetiapina reducen los síntomas psicóticos, pero no se obtuvo mejoría en las medidas cognitivas. Olanzapina produce un mayor aumento de peso.
<b>Jensen (2008)</b> <sup>90</sup> N=30. Edad: 10-18 años. Dur: 12 sems. Diseño: ANC. Diagnósticos: ESQ, OP.	PANSS	Número de respondedores medidos mediante la reducción ≥ 40 % en puntuación total PANSS: OLZ : 5 de 10 QTP : 3 de 10 RIS : 7 de 10	OLZ-QTP: NS RIS-OLZ: NS RIS > QTP: p<0,05	La reducción observada en puntuación total del PANSS fue mayor para risperidona en comparación con quetiapina.
<b>Mozes (2006)</b> <sup>41</sup> N=20 (completaron seguimiento), Edad: 11,1±1,6 años. Dur: 12 sems. Diseño: ANC. Diagnóstico: ESQ.	PANSS	OLZ: 92,8±26,9 – 50,5±13,3 RIS: 93,9±27,14 – 63,46±21,72	OLZ-RIS: NS  OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	Olanzapina y risperidona son eficaces, con una ligera ventaja no significativa estadísticamente de olanzapina en los síntomas negativos y en las tasas de retirada.
<b>Swadi (2010)</b> <sup>91</sup> N=22, Edad: <19 años. Dur: 6 sems. Diseño: abierto (simple ciego). Diagnósticos: psicosis de inicio temprano.	PANSS YMRS	% de respondedores (≥ 30 % en la reducción en las variables principales de eficacia): PANSS: QTP: 54,5 PANSS: RIS: 72,7 YMRS: QTP: 63,6 YMRS: RIS: 90	QTP-RIS: NS	Los autores concluyen que risperidona es clínicamente mejor que quetiapina, pero no hay diferencias estadísticamente significativas.
<b>Castro-Fornieles (2008)</b> <sup>92</sup> N=110. Edad: 9-17 años. Dur: 6 meses. Diseño: Naturalístico. Diagnósticos: ESQ, BIP, OP.	PANSS CGI	OLZ: 100,2±20,7 – 63,7±10,2 (cambio: - 36,5) QTP: 91,9 ±16,7 – 59,1±14,4 (cambio: - 32,8) RIS: 81,8 ±18 – 56,4±19,8 (cambio: - 25,4)  Cambio CGI: OLZ: - 1,7 QTP: - 2,8 RIS: - 2,3	OLZ-QTP: NS OLZ-RIS: NS RIS-QTP: NS  OLZ: p<0,05 QTP: p<0,05 RIS: p<0,05	No se observaron diferencias significativas en la reducción de ninguna de las escalas de los 3 grupos de tratamiento. Distinto perfil de reacciones adversas.  Limitaciones: no randomizado, abierto, heterogeneidad en grupos, tamaño muestral y no evaluación objetiva de la adherencia.
<b>Gothelf (2003)</b> <sup>93</sup> N=43. Edad: 17±2 años. Dur: 8 sem. Diseño: Naturalístico. Diagnósticos: ESQ.	PANSS	HAL: 86,1±24,4 – 66,3±21,8 OLZ: 71,6±23,8 – 61,6±28,4 RIS: 90,2±26,4 – 73,9±19,1	HAL-OLZ: NS HAL-RIS: NS RIS-OLZ: NS  HAL: p<0,05 OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	Olanzapina, risperidona y haloperidol parecen ser igual de efectivos, pero presentan distinto perfil de eventos adversos.

	Medida de eficacia	Valores basales-finales	Comparaciones entre fármacos y comparaciones intrafármaco	Conclusiones, limitaciones y comentarios
<b>Schimmelmann (2007)</b> <sup>94</sup> N=56. Edad: 12-17 años. Dur: 12 sem. Diseño: Naturalístico. Diagnósticos: ESQ.	PANSS	QTP (cambio): - 24,9 (0,92) 34,6 % respondieron ( $\geq 50$ % descenso en PANSS)		Casi todos los pacientes no habían sido tratados previamente. Elevado porcentaje de abandono por ausencia de efectividad (30 %). Aumento de peso de 6,2 kg.
<b>TRASTORNO BIPOLAR TIPO I</b>				
<b>Ensayos de registro de indicación</b>				
<b>Haas (2009)</b> <sup>50</sup> N=169. Edad: 10-17 años. Dur: 3 sems. Diseño: ADC. Diagnóstico: BIP.	YMRS	Valores de cambio: RIS (0,5-2,5): -18 $\pm$ 9,7 RIS (3-6): -16,5 $\pm$ 10,3 PBO: -9,1 $\pm$ 11  Respondedores (reducción $\geq 50$ % en puntuación total YMRS) RIS 0,5-2,5 mg: 59 % RIS 3-6 mg: 63 % PBO: 26 %	RIS (0,5-2,5)- RIS (3-6): NS RIS (0,5-2,5) > PBO: p<0,05 RIS (3-6) > PBO: p<0,05  RIS (0,5-2,5): p<0,05 RIS (3-6): p<0,05 PBO: ND	Dosis diarias de 0,5-2,5 mg y 3-6 mg fueron eficaces y bien toleradas en pacientes con episodios maníacos o mixtos de TB tipo I. Las dosis menores presentan un mejor perfil beneficio-riesgo. Limitaciones: corta duración y muchos pacientes presentaban comorbilidades, la mayoría trastornos del comportamiento.
<b>Tohen (2007)</b> <sup>51</sup> N=161. Edad: 13-17 años. Dur: 3 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: BIP.	YMRS	OLZ: 33,1 $\pm$ 6,6 (cambio: -17,7) PBO: 32,0 $\pm$ 6,2 (cambio: -10,0)	OLZ > PBO: p<0,05  OLZ: ND PBO: ND	Olanzapina es eficaz, pero los pacientes experimentaron aumento de peso significativo y aumento en los niveles de glucosa, y prolactina.
<b>Quetiapina S149</b> <sup>35</sup> N= 283. Edad:10-17 años. Dur: 3 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: BIP.	YMRS	Cambio QTP 400 mg: - 14,3 QTP 600 mg: -15,06 PBO: - 9	QTP (ambas dosis)-PBO: p<0,05 QTP 400-QTP 600: NS	
<b>Findling (2009)</b> <sup>55</sup> N=296. Edad: 10-17 años. Dur: 4 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: BIP.	YMRS	ARIP (10): 29,8 $\pm$ 6,5 (cambio: - 14,2) ARIP (30): 29,5 $\pm$ 6,3 (cambio: - 16,5) PBO: 30,7 $\pm$ 6,8 (cambio: - 8,2)	ARIP (10)-ARP (30): NS ARIP (10) > PBO: p<0,05 ARIP (30) > PBO: p<0,05	Las dos dosis de aripiprazol fueron eficaces y bien toleradas. Los eventos adversos más frecuentes fueron somnolencia y síntomas extrapiramidales. Limitación: corta duración.

	Medida de eficacia	Valores basales-finales	Comparaciones entre fármacos y comparaciones intrafármaco	Conclusiones, limitaciones y comentarios
<b>Aleatorizado, doble ciego, controlados con placebo</b>				
<b>DelBello (2002)</b> <sup>52</sup> N=30. Edad: 12-18 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC (valproico + QTP versus valproico + PBO). Diagnóstico: BIP.	YMRS	Cambio en YMRS: Valproico + QTP: - 20 Valproico + PBO: - 13  Reducción $\geq 50$ % en puntuación total YMRS: Valproico + QTP: 87 % Valproico + PBO: 53 %	QTP-PBO: $p < 0,05$  QTP: $p < 0,05$ PBO: $p < 0,05$	Quetiapina en combinación con valproico es más efectiva que valproico en monoterapia.
<b>DelBello (2009)</b> <sup>54</sup> N=32. Edad: 12-18 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnóstico: Depresión en BIP.	CDRS-R	QTP: 53,5 $\pm$ 7,8 – 34,7 $\pm$ 15,1 (cambio: - 18,8) PBO: 53,9 $\pm$ 7,9 – 34,4 $\pm$ 14,8 (cambio: - 19,5)	QTP-PBO: NS  QTP: $p < 0,05$ PBO: $p < 0,05$	Quetiapina en monoterapia no es más efectiva que placebo en el tratamiento de la depresión en pacientes con trastorno bipolar.
<b>Tramontina (2009)</b> <sup>56</sup> N=41. Edad: 8-17 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: BIP+TDAH.	YMRS	ARIP: 35,9 $\pm$ 8,6 (cambio: - 27,2) PBO: 40,6 $\pm$ 9,0 (cambio: - 19,2)	ARIP > PBO: $p < 0,05$	Aripiprazol efectiva en la reducción de los síntomas maníacos y en la mejora del funcionamiento global, con buena tolerancia y sin aumento de peso significativo.
<b>Abiertos</b>				
<b>Biederman (2005)</b> <sup>95</sup> N= 30. Edad: 6-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: Abierto. Diagnósticos: BIP.	CGI YMRS	Respondedores RISP (CGI- mejoría en manía $\leq 2$ ): 70% Cambio en YMRS: -14,4 P < 0,05		El estudio abierto de risperidona a corto plazo se asoció con una mejoría significativa en los síntomas del trastorno bipolar.  Limitaciones: abierto, corta duración y pequeño tamaño muestral.

	Medida de eficacia	Valores basales-finales	Comparaciones entre fármacos y comparaciones intrafármaco	Conclusiones, limitaciones y comentarios
<b>AUTISMO</b>				
<b>Ensayos de registro de indicación</b>				
<b>Shea (2004)</b> <sup>62</sup> N= 79. Edad: 5-12 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Trastornos del desarrollo.	ABC-I CGI-I	ABC-I cambio: RIS: - 12,1 (64 % mejoría) PBO: - 6,5 (31 % mejoría) CGI-I (mejoría): RIS: 87 % PBO: 40 %	RIS > PBO: p<0,05	Risperidona es eficaz en el tratamiento de los trastornos de comportamiento asociados al autismo y otros TGD. Los eventos adversos se resolvieron con modificaciones de dosis.
<b>RUPP 2005</b> <sup>61</sup> N= 63 + 38. Edad: 5-17 años. Dur: 4 meses + 8 sems. Diseño: Abierto + ADC (mantenimiento) Diagnósticos: Autismo.	ABC-I CGI-I	Fase de mantenimiento (abierto): cambio en ABC-I desde inicio de mantenimiento: RIS: + 1,2 En CGI-I el 82,5 % puntuó como mejoría/mucha mejoría. Tras el estudio randomizado (ciego), las tasas de recaídas: RIS: 12 % PBO: 62,5 % Media del tiempo hasta la recaída: RIS: 57 días PBO: 34 días		La retirada de tratamiento tras 6 meses se asoció a una mayor tasa de recaída, por lo que los pacientes en el grupo placebo pasaron a tratamiento con risperidona.
<b>McCracken 2002 (RUPP 2002)</b> <sup>60</sup> N= 101. Edad: 5-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Autismo y agresividad.	ABC-I	Respuesta positiva (reducción $\geq$ 25 % en ABC-I y CGI-I de los que presentan mejoría/mucha mejoría): RIS: 69 % PBO: 12 %	RIS > PBO: p<0,05	Elevadas tasas de abandono en el grupo placebo por la sensación de los padres que el tratamiento no era efectivo.
<b>Owen (2009)</b> <sup>66</sup> N= 98. Edad: 6-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Autismo.	ABC-I	ABC-I descenso medio: ARIP: - 12,9 PBO: - 5	ARIP > PBO: p<0,05	Aripiprazol es eficaz y bien tolerado en el tratamiento de la irritabilidad asociada al autismo. Limitaciones: dosis flexibles de 2,5 y 10 mg de aripiprazol.
<b>Marcus (2009)</b> <sup>65</sup> N= 218. Edad: 6-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Autismo.	ABC-I	ABC-I descenso medio: ARIP 5 mg: - 12,4 ARIP 10 mg: - 13,2 ARIP 15 mg: - 14,4 PBO: - 8,4	ARIP > PBO: p<0,05	Estudio limitado a niños autistas con irritabilidad.

	Medida de eficacia	Valores basales-finales	Comparaciones entre fármacos y comparaciones intrafármaco	Conclusiones, limitaciones y comentarios
<b>Randomizados, controlados con placebo</b>				
<b>Nagaraj (2006)</b> <sup>96</sup> N= 39. Edad: 2-9 años. Dur: 24 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Autismo.	CARS CGAS	Respuesta en CARS ( $\geq 20$ % sobre el basal): RIS: 63%. PBO: 0%. Respuesta en CGAS ( $\geq 20$ % sobre el basal): RIS: 89%. PBO: 10%.	RIS > PBO: $p < 0,05$	Risperidona mejoró el funcionamiento global y social, a la vez que redujo la agresividad y la hiperactividad.
<b>Hollander (2006)</b> <sup>67</sup> N= 11. Edad: 6-14 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Agresividad asociada a TGD.	CGI-I	OLZ: 50 % respondieron PBO: 20 % respondieron		Pequeño tamaño muestral y heterogénea. El estudio no mostró reducción en la agresividad, hiperactividad o humor.
<b>Luby (2006)</b> <sup>64</sup> N= 23. Edad: 2,5-6 años. Dur: 24 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: trastornos del espectro autista.	CARS	Cambio en CARS: RIS: - 4,6 PBO: - 1,8	RIS-PBO: NS	Risperidona fue bien tolerada en niños preescolares, pero la mejoría de los síntomas fue mínima. Limitaciones: tamaño muestral, y a pesar de la randomización, los niños en tratamiento con RIS presentaban a nivel basal peor puntuación en CARS.
<b>Pandina (2007)</b> <sup>63</sup> N= 55. Edad: 5-12 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: trastornos del espectro autista.	ABC-I	Cambio en ABC-I: RIS: - 13,4 PBO: - 7,2	RIS > PBO: $p < 0,05$	Limitaciones: corta duración y pequeño tamaño muestral.

	Medida de eficacia	Valores basales-finales	Comparaciones entre fármacos y comparaciones intrafármaco	Conclusiones, limitaciones y comentarios
<b>TRASTORNOS DE COMPORTAMIENTO</b>				
<b>Randomizados doble ciego</b>				
<b>Armenteros (2007)<sup>78</sup></b> N= 25. Edad: 7-12 años. Dur: 4 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: agresividad resistente a tratamiento en TDAH.	CAS-P CAS-T	Respondedores ( $\geq 30$ % mejoría en CAS-P) RIS: 100 % PBO: 77 % No se observaron diferencias en CAS-T		Modesta eficacia de risperidona en combinación con psicoestimulantes en comparación con placebo. Elevado porcentaje de respuesta del grupo placebo.
<b>Buitelaar (2001)<sup>73</sup></b> N= 38. Edad media: 14 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Trastorno comportamiento con agresividad. + CI bajo.	CGI-S	Cambio CGI-S: RIS: - 1,6 PBO: + 0,2	RIS-PBO: $p < 0,05$	Risperidona es eficaz en el tratamiento del comportamiento agresivo en adolescentes con CI bajo. Limitaciones: corta duración, pequeño tamaño muestral y prevalencia de sexo masculino en la muestra. Comentarios: los pacientes estaban ingresados debido a la agresividad crónica y refractaria.
<b>Aman (2002)<sup>75</sup></b> N= 118. Edad: 5-12 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC Diagnósticos: Trastorno comportamiento + CI bajo.	NCBRF	Cambio en subescala de conducta: En todos los ítems, risperidona estadísticamente significativo <i>versus</i> placebo		Limitaciones: corta duración y uso concomitante de psicoestimulantes y otros fármacos.
<b>Snyder (2002)<sup>74</sup></b> N= 110. Edad: 5-12 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Trastorno comportamiento + CI bajo.	NCBRF	Cambio en subescala de conducta: RIS: - 15,8 PBO: - 6,8	RIS-PBO: $p < 0,05$	Limitaciones: corta duración y uso concomitante de psicoestimulantes y otros fármacos.
<b>Reyes (2006)<sup>76</sup></b> N= 335. Edad: 5-17 años. Dur: 24 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Trastornos de conducta.	CGI-S	Tiempo hasta la recurrencia de síntomas medido como el número de días hasta que el 25 % de la muestra presenta un deterioro sostenido: RIS: 119 días PBO: 37 días Tasa de recurrencia de síntomas: RIS: 27,3% PBO: 42,3% ( $p=0,002$ )	RIS-PBO: $p < 0,05$	Primer estudio controlado con placebo que evalúa el tratamiento de mantenimiento <i>versus</i> retirada. Los pacientes que responden inicialmente al tratamiento con risperidona se beneficiarán a largo plazo del tratamiento de mantenimiento con risperidona.

	Medida de eficacia	Valores basales-finales	Comparaciones entre fármacos y comparaciones intrafármaco	Conclusiones, limitaciones y comentarios
<b>Connor (2008)</b> <sup>80</sup> N= 19. Edad: 12-17 años. Dur: 7 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Trastornos de conducta.	CGI-S	Cambio en CGI-S: QTP: - 2,5 PBO: - 0,5	RIS-PBO: p< 0,05	Quetiapina no mostró efectividad en cuanto a la agresividad. El grupo placebo era de mayor edad.
<b>Abiertos</b>				
<b>Haas (2008)</b> <sup>97</sup> N= 232. Edad: 5-17 años. Dur: 1 año. Diseño: abierto, cruzado. Diagnósticos: Trastornos de conducta.	NCBRF	NCBRF- subescala de conducta: RIS/RIS: - 3,7 PBO/RIS: - 5,9		
<b>OTROS DIAGNOSTICOS</b>				
<b>Scahill (2003)</b> <sup>83</sup> N= 34. Edad: 6-62 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Tics.	YGTSS	Reducción desde basal: RIS: 32% PBO: 7 %	RIS > PBO: p<0,05	Risperidona es efectiva en la reducción de los tics a corto plazo en niños y adultos.
<b>Gilbert (2004)</b> <sup>82</sup> N= 19. Edad: 7-17 años. Dur: 4 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Tics.	YGTSS	Pimozida: 34,2 ± 14,2 RIS: 25,2 ± 13,6	RIS > Pimozida: p<0,05	Limitaciones: escasa tasa de cumplimiento, comorbilidades presentes.
<b>Gaffney (2002)</b> <sup>84</sup> N= 21. Edad: 7-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Tourette.	YGTSS	Cambio: RIS: - 21% Clonidina: - 26 %	RIS-Clonidina: NS	Limitaciones: pequeño tamaño muestral y duración.
<b>Abreviaturas:</b> ABC-I (Aberrant Behavior Checklist- Irritability), ADC (aleatorizado doble ciego), ANC (aleatorizado no ciego), ANS (Schedule for the Assessments of Negative Symptoms), ARIP (aripiprazol), BIP (trastorno bipolar), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), BPRS-C (Brief Psychiatric Rating Scale for Children), CAS-P (Children's aggression Scale-Parent), CAS-T (Children Aggression Scale-Teacher), CARS (Childhood Autism Rating Scale), CDRS-R (Children's Depression Rating Scale, Revised), CGAS (Children's global assessment scale), CGI (Clinical Global Impression), CGI-I (Clinical Global Impressions-Improvement), CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity), CI (Coeficiente Intelectual), CLZ (clozapina), CPRS (Children's Psychiatric Rating Scale), Dur (duración del tratamiento de estudio), ESQ (esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo), HAL (haloperidol), MOL (molindona), N (número de sujetos incluido en el estudio), NCBRF (Nisonger Child Behavior Rating Form), OLZ (olanzapina), OP (Otros trastornos psicóticos, que incluye trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, depresión con síntomas psicóticos), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), PBO (placebo), QTP (quetiapina), RIS (risperidona), SANS (Schedule for the Assessments of Negative Symptoms), SEP (Síntomas extrapiramidales), TGD (Trastornos Generalizados del Desarrollo), YGTSS (Escala Global de la Severidad del Tic de Yale), YMRS (Young Mania Rating Scale).				

### 1.3. Tolerancia y seguridad de los antipsicóticos en población infanto-juvenil

En la era de los antipsicóticos de primera generación, los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía eran las reacciones adversas más relevantes de estos medicamentos<sup>98,99</sup>. Desde la comercialización de los ASG, las preocupaciones (tanto en población adulta<sup>100,101</sup> como en infanto-juvenil<sup>39,102,103</sup>) sobre las reacciones adversas neurológicas motoras han sido desplazadas por las reacciones adversas cardiometabólicas, como el aumento de peso y la desregulación de la homeostasis de lípidos y glucosa y, en general, de las alteraciones del espectro de la morbilidad cardiovascular<sup>46</sup>.

En este sentido, las reacciones adversas cardiometabólicas han sido mejor estudiadas en la población adulta y muchos de los conocimientos que se tienen sobre la seguridad de los ASG se deriva de estos estudios en adultos<sup>46</sup>. Esto supone una gran limitación puesto que los niños y adolescentes expuestos a estos fármacos son una población especialmente vulnerable, ya que se encuentran en pleno desarrollo físico y psicológico lo que puede influir en la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica, la eficacia y en la sensibilidad a los efectos secundarios derivados de estos fármacos<sup>46,104,105</sup>. Además se debe tener en cuenta la cronicidad de algunas de las patologías, y por tanto, la posibilidad de que estos niños estén expuestos a estos fármacos durante varias décadas.

En este sentido, los estudios que comparan las tasas de efectos adversos en niños y adolescentes<sup>33,102,104</sup> con estudios similares realizados en adultos sugieren de manera indirecta, que los jóvenes presentan un mayor riesgo de padecer mayor número de estos efectos, entre los que se incluyen los siguientes:

- Sedación.
- Síntomas extrapiramidales (excepto acatisia, que es menos prevalente).
- Discinesia de retirada.
- Elevación de los niveles de prolactina.
- Aumento de peso y al menos alguna anormalidad metabólica.

El aumento de peso, la obesidad y las reacciones adversas metabólicas son una de las mayores preocupaciones respecto al uso de ASG en la población infanto-juvenil, ya que existe un riesgo secundario de Síndrome Metabólico (SM) y posteriormente de enfermedad cardiovascular. Existe un apartado en el que se desarrolla con más profundidad este asunto (ver apartado 1.3.2.3).

En relación al desarrollo físico, existe una fuerte relación entre la obesidad infantil y el riesgo cardiovascular infantil y adulto, de tal manera que los niños con obesidad tendrán, cuando sean adultos, un mayor riesgo cardiovascular que la población general<sup>46,106,107</sup>. También se desconoce el impacto a largo plazo de estos fármacos (que actúan en un cerebro en proceso madurativo) en la cognición u otras capacidades cerebrales, siendo esta una de las áreas de mayor interés por los investigadores en la actualidad<sup>108</sup>.

En cuanto al desarrollo psicológico y de la personalidad, los niños y adolescentes son más sensibles al impacto negativo que el aumento de peso ejerce sobre la imagen corporal o la autoestima<sup>7</sup>.

Por otra parte, el aumento de peso secundario a los ASG también contribuye a una menor adherencia terapéutica, lo que conlleva una peor respuesta clínica<sup>109</sup>. En adultos, el estudio Ensayos Clínicos con Antipsicóticos sobre Efectividad en la Intervención (CATIE)<sup>110</sup> mostró que la tasa de abandono entre los pacientes en tratamiento con antipsicóticos fue muy elevada (74 %), y tanto el aumento de peso como las alteraciones metabólicas fueron el motivo de abandono en el 9 % de los pacientes que tomaron olanzapina en comparación con un 1-4 % con otros tratamientos (perfenazina, quetiapina, risperidona, ziprasidona).

El diagnóstico clínico parece que también influye en el desarrollo de las alteraciones antropométricas y metabólicas. En la población adulta se ha observado un mayor riesgo de presentar alteraciones metabólicas en pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos que aún no habían iniciado tratamiento en comparación con la población general<sup>100,111,112</sup>. Por eso existe todavía el debate de la génesis del trastorno metabólico en relación a la posibilidad que pueda haber un sustrato común entre el SM y la esquizofrenia, que la psicosis predisponga a una alteración endocrina por un mecanismo no conocido, una acción de los ASG sobre el metabolismo, o simplemente porque los pacientes hayan tenido un estilo de

vida no saludable antes de manifestar la psicosis (presentan mayores tasas de tabaquismo, sedentarismo y dieta pobre que la población en general). En población infanto-juvenil aún faltan estudios específicos que evalúen si el diagnóstico es un factor de riesgo de presentar alteraciones metabólicas y antropométricas. En este aspecto, existe un estudio publicado con niños y adolescentes en el que se observó una mayor incidencia de sobrepeso junto con algunas complicaciones relacionadas con la obesidad (hipertensión, dislipemia o hiperglicemia) asociado al tratamiento con ASG en adolescentes naïve con diagnóstico de trastorno bipolar, que en sujetos con cualquier otro diagnóstico. No obstante, en este mismo estudio la media de aumento de peso tras 3 meses de tratamiento con ASG fue de 5,5 kg. No se observaron diferencias por diagnóstico, lo que indica que los ASG influyen negativamente en los parámetros metabólicos de los menores independientemente de la patología que presenten<sup>113</sup>.

### **1.3.1. Aumento de peso y obesidad en población infanto-juvenil**

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial y compleja, que se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo y un aumento del riesgo cardiometabólico y de la mortalidad. El sobrepeso y la obesidad en la edad pediátrica constituye uno de los problemas de salud pública más importantes de nuestra sociedad. Su incidencia está aumentando de forma considerable en los últimos años y parece que va a seguir aumentando en los próximos. En Estados Unidos, los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES por sus siglas en inglés) de 2007-2008, indican que el 17 % de los niños son obesos y se estima que en el año 2030 esta cifra aumentará hasta un 30 %<sup>114</sup>.

En España, el estudio enKid en la población entre los 2 y 24 años, mostró unas cifras de prevalencia del 13,9% para la obesidad y del 12,4 % para el sobrepeso<sup>115</sup>. Un estudio posterior (Estudio Español de Crecimiento 2008) mostró que la tasa de sobrepeso en la población de niños, adolescentes y adultos jóvenes de 4 a 24 años se ha incrementado en torno a un 10% en los últimos 20 años<sup>116</sup>.

Una de las causas de obesidad y alteraciones metabólicas modificables es la secundaria a fármacos, entre los que se encuentran los antipsicóticos de segunda

generación<sup>101</sup>. El mecanismo por el cual los ASG producen aumento de peso y disregulación metabólica no está totalmente aclarado, aunque se atribuye un papel fundamental a varias hormonas que participan en el balance energético y en la regulación del apetito, como son la leptina, la adiponectina y la grelina, que se alteran con el uso de estos fármacos<sup>117</sup>. También parecen estar implicados diferentes neurotransmisores (serotoninérgicos, histaminérgicos y/o adrenérgicos). Pero el que parece ser el mayor predictor de aumento de peso es el receptor histaminérgico H<sub>1</sub><sup>118</sup>. Asimismo se ha informado de un aumento en la ingesta de alimentos asociado a los ASG<sup>119,120</sup>, un menor gasto energético<sup>121-123</sup> junto con una disminución de actividad física<sup>124</sup>.

Si bien es cierto que el tratamiento con ASG se asocia con un aumento significativo de peso, hay que destacar que la magnitud del aumento de peso difiere entre los distintos ASG. En este aspecto, los fármacos asociados con mayor aumento de peso han sido la clozapina y la olanzapina, mientras que la risperidona y la quetiapina se han asociado con un aumento moderado y la ziprasidona y aripiprazol con el menor riesgo de aumento de peso<sup>125</sup>.

En un metaanálisis<sup>126</sup> publicado recientemente en el que se analizaron 41 estudios que evaluaban efectos adversos a corto plazo (duración menor a 12 semanas) de los ASG únicamente en niños y adolescentes, el aumento de peso fue estadísticamente significativo respecto a placebo para todos los grupos excepto para ziprasidona. La media (DE) de aumento de peso fue para olanzapina, 3,99 kg (0,42); clozapina, 2,38 kg (1,13) kg; risperidona, 2,02 (0,32) kg; quetiapina, 1,74 (0,38) kg; aripiprazol, 0,89 (0,32) kg; y ziprasidona, - 0,1 (0,7) kg. Estos resultados son similares a los publicados por De Hert en una revisión de 31 ensayos controlados con placebo también de corta duración<sup>127</sup> (figura 5).

Figura 5. Cambio medio del peso corporal en ensayos a corto plazo (31 estudios) (media del cambio respecto a la situación basal: número de estudios/ número de participantes; duración media de los estudios).

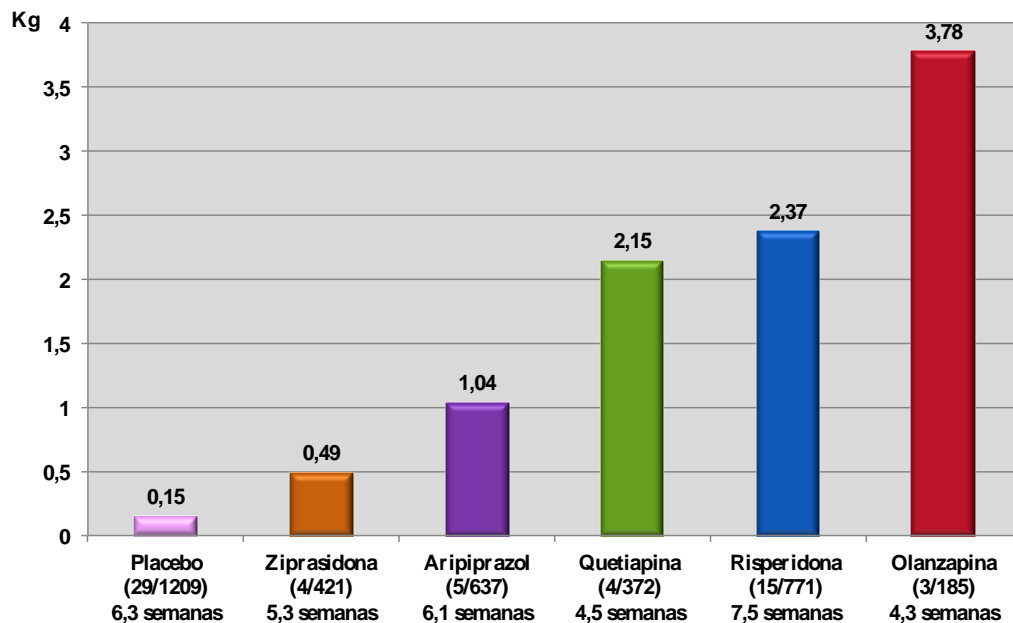


Figura adaptada de De Hert 2011<sup>127</sup>.

El tratamiento con olanzapina se ha relacionado con el mayor aumento de peso en jóvenes. Así por ejemplo, en un estudio de 8 semanas de duración, Sikich y colaboradores<sup>38</sup> observaron un mayor aumento de peso en adolescentes de edades entre los 8 y 17 años con trastornos psicóticos que tomaban olanzapina (7,1 kg) que en aquellos que tomaban risperidona (4,9 kg) o haloperidol (3,5 kg). En otro estudio de la misma duración y realizado por el mismo investigador, la media de aumento de peso de olanzapina fue de 6,1 kg. Del mismo modo, en un estudio previo, de 12 semanas de duración, Ratzoni y colaboradores<sup>128</sup> observaron resultados similares con un aumento de peso con olanzapina (7,2 kg) y risperidona (3,9 kg), aunque los pacientes que recibieron haloperidol no experimentaron un aumento significativo de peso (1,1 kg). En un estudio reciente con una cohorte de 272 adolescentes no tratados previamente con antipsicóticos (edad media de 13,6 años) con trastornos del ánimo, psicosis y trastornos agresivos, tras 3 meses de tratamiento todos los ASG se asociaron con un aumento de peso significativo de 8,5 kg (Intervalo de confianza (IC) 95%, 7,4 a 9,7 kg) con olanzapina (n=45), 6,1 kg (IC 95%, 4,9 a 7,2 kg) con quetiapina (n=36), 5,3 kg (IC 95%, 4,8 a 5,9 kg) con risperidona (n=135), y 4,4 kg (IC 95%, 3,7 a 5,2 kg) con aripiprazol (n=41), mientras que los pacientes que rechazaron el tratamiento o que lo interrumpieron

al inicio del estudio únicamente ganaron 0,2 kg<sup>102</sup>. Finalmente, en 3 estudios naturalísticos<sup>40,92,103</sup> de 6 meses de duración, el incremento medio de peso en pacientes tratados con olanzapina fue de media (DE): 11,7 (6,1) kg, 11,1 (7,8) kg y 15,5 kg; con quetiapina: 6 (5,5) kg, 2,5 (6,8) kg y 5,4 kg; y con risperidona: 6,1 (4,8) kg, 5,0 (4,8) kg (risperidona no fue evaluada en el estudio de Arango y colaboradores).

Para evaluar el riesgo de aumento significativo de peso en subgrupos de tratamiento, el punto de corte arbitrario de un 7 % o más desde el nivel basal se ha utilizado en estudios de corta duración hasta un máximo de 3 meses de duración. Mientras que se ha propuesto el cambio en 0,5 puntos o más en la puntuación z del Índice de Masa Corporal (IMC z-score) para el seguimiento en los estudios de más de 3 meses de duración, con el fin de ajustar por el crecimiento esperado asociado a la edad y sexo<sup>105,129,130</sup>.

Son varios los estudios que evalúan este aumento significativo de peso en población infanto-juvenil tratada con antipsicóticos. En el estudio de Ratzoni y cols<sup>128</sup> de 8 semanas, el porcentaje de pacientes que incrementaron su peso un 7 % o más desde el nivel basal fue de un 90 % en los pacientes que tomaron olanzapina, un 43 % en los que tomaron risperidona y un 13 % los que recibieron haloperidol. En el estudio de Correll y cols<sup>102</sup>, de 12 semanas, el porcentaje de pacientes con un aumento de peso mayor o igual al 7 % desde el nivel basal fue de 84,4 % (n=38) para olanzapina, 64,4 % (n=87) para risperidona, 58,4 % (n=24) aripiprazol, 55,6 % (n=20) en el grupo de quetiapina. Ningún paciente en el grupo no tratado con antipsicótico aumentó su peso  $\geq 7$  %. Incluso en niños en edad preescolar (4-6 años), se han comunicado elevadas tasas de aumento de peso con olanzapina y risperidona, siendo de un 13 % y un 10 % desde el nivel basal durante solo 8 semanas de tratamiento<sup>131</sup>.

Otra forma de evaluar el aumento de peso en los niños y adolescentes es valorar el cambio en el estado nutricional. En los niños y adolescentes, el valor del IMC varía con las distintas fases del desarrollo del tejido adiposo y es necesario utilizar estándares procedentes de estudios longitudinales<sup>132</sup>. En cuanto a los límites de este índice, se define normopeso (IMC entre el percentil 5 y 85), sobrepeso (valores iguales o superiores al percentil 85 e inferiores al percentil 95) u obesidad

(IMC mayor o igual al percentil 95). Así, en el estudio de Haas<sup>32</sup> de 8 semanas de duración con pacientes tratados previamente y que comparaba dosis estándares de risperidona (1,5-6 mg/día) respecto a un pseudoplacebo del mismo fármaco (0,15-0,6 mg/día), 4 de 17 pacientes (23,5 %) en el grupo que recibió dosis estándares y 3 de 25 pacientes (12 %) que recibieron dosis menores, pasaron de un estado nutricional de sobrepeso a nivel basal a ser obeso al final del estudio. Sin embargo ningún paciente pasó de un estado nutricional normal a obesidad. Por otra parte en el estudio de Kumra<sup>43</sup>, a nivel basal 7 (41,4 %) pacientes eran obesos, y tras 12 semanas de tratamiento con olanzapina 12 pacientes (57,1 %) fueron obesos. Por último, en el estudio publicado por Correll<sup>102</sup> en el que se incluyeron pacientes no tratados previamente con antipsicóticos, tras únicamente 3 meses de tratamiento, de un 10 a un 36 % de los pacientes (dependiendo del antipsicótico evaluado) pasaron a tener sobrepeso u obesidad.

### **1.3.2. Alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad**

La obesidad infantil ha sido considerada por la Organización Mundial de la Salud como una “enfermedad crónica” al perpetuarse en el tiempo y porque se asocia a un síndrome de resistencia a la insulina, determinante, en un futuro, de un mayor riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial (HTA) y enfermedades cardiovasculares isquémicas. La relación entre la obesidad, la resistencia insulínica y el mayor riesgo cardiovascular está dada porque al compromiso del metabolismo glucídico se agrega el lipídico y una disfunción endotelial temprana y progresiva, base del daño aterosclerótico<sup>133,134</sup>. Por tanto, este proceso conlleva un aumento del riesgo de SM y de mortalidad cardiovascular en la vida adulta<sup>135,136</sup>.

#### **1.3.2.1. Resistencia a la Insulina**

La mayor parte de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la obesidad están estrechamente relacionadas con la presencia de hiperinsulinemia y de resistencia a la insulina. Al mismo tiempo, la resistencia a la insulina crónica o mantenida es la base común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, las dislipemias o la enfermedad cardiovascular<sup>137</sup>.

La obesidad conduce a un depósito de grasa en las células hepáticas y musculares, además de en los adipocitos, y por tanto induce un estado de resistencia a la insulina o insensibilidad periférica a su acción en estos tejidos. Así, la resistencia a la insulina es un mecanismo fisiopatológico que se caracteriza por la ausencia, en los tejidos periféricos diana (músculo esquelético, hígado o tejido adiposo), de una respuesta normal a la acción de la insulina. La insulinoresistencia tiene como mecanismo compensador la hiperproducción de insulina (hiperinsulinismo), estado que puede ser compatible con una glucemia normal. Sólo cuando la hiperinsulinemia compensadora resulte insuficiente para mantener la homeostasis, aparecerá intolerancia a la glucosa y posteriormente diabetes tipo 2 y/o Síndrome Metabólico<sup>138</sup>.

Para cuantificar el grado de resistencia a la insulina se utilizan distintos parámetros, pero de ninguno se han definido los valores normales en las poblaciones pediátricas. El más adecuado es el clamp euglicémico hiperinsulinémico pero su determinación es poco práctica en la actividad clínica diaria, ya que requiere infusión intravenosa durante varias horas. La determinación de las cifras de insulina y glucosa en ayunas así como el modelo homeostático de resistencia a la insulina ("homeostatic model assessment of insulin resistance" o índice HOMA-IR, por sus siglas en inglés) son las técnicas más sencillas, al no precisar más que una sólo extracción. El índice HOMA-IR es un instrumento para determinar la insulinoresistencia en adultos y niños, aunque en esta última población hay diversos puntos de corte propuestos por distintos autores, desde 3 hasta 3,8. En un estudio español con adultos no diabéticos se calculó el percentil 90 de HOMA-IR en 3,8<sup>139</sup> y este punto de corte se ha extrapolado a niños y adolescentes en muchas publicaciones<sup>140,141</sup>. En otro estudio realizado en nuestro país con niños de 7 a 16 años se establece el punto de corte en estas edades más bajo que en adultos, en 3,0<sup>142</sup>.

La insulinemia en ayunas también ha sido utilizada como criterio de insulinoresistencia. Sin embargo en niños y sobre todo en los adolescentes, no hay acuerdo para definir un punto de corte específico a partir del cual se considera resistencia a la insulina, fundamentalmente debido a que la pubertad es un estado en el que la resistencia a la insulina puede considerarse fisiológica. En virtud de

esta variabilidad, Goran y Gower<sup>143</sup> establecieron unos niveles de corte dependiendo del estadio puberal: prepubertad cifras igual o superior a 15  $\mu\text{U/mL}$ , pubertad media (estadio 2-4 de Tanner) cifras igual o superior a 30  $\mu\text{U/mL}$  y en pospubertad niveles similares al adulto, igual o superior a 20  $\mu\text{U/mL}$ .

Figura 6. Complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad infantil

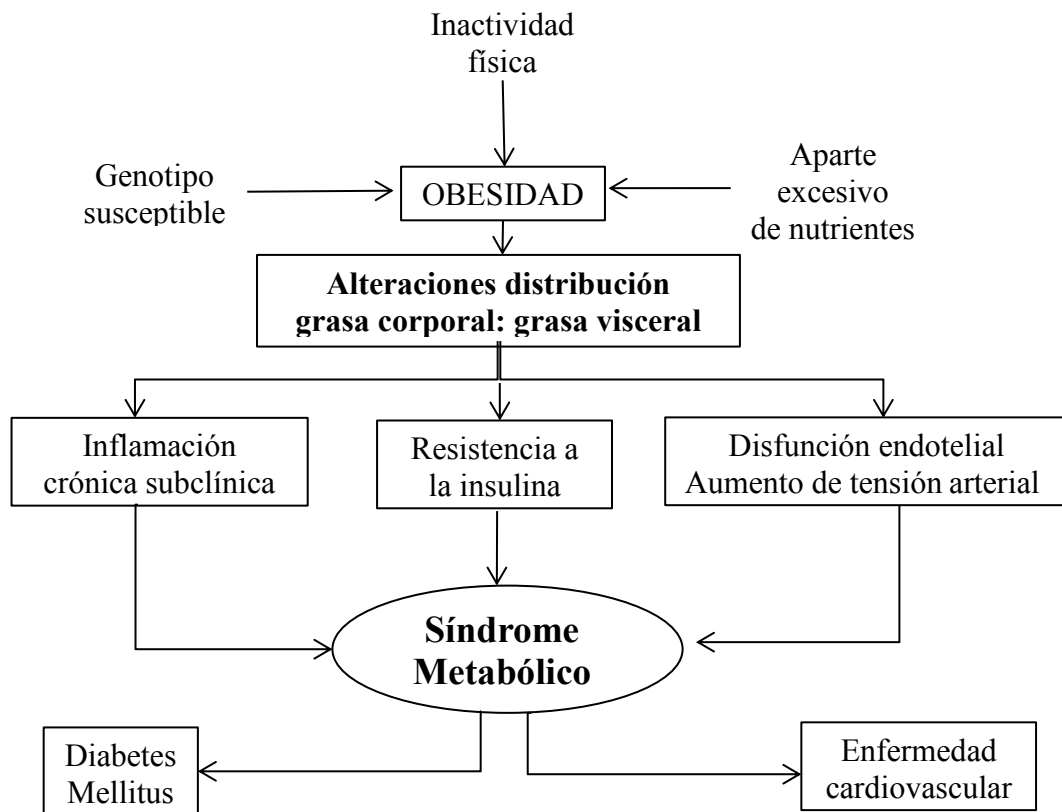


Figura adaptada de Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. Yeste et al<sup>144</sup>.

Como se ha descrito anteriormente, se desconocen los mecanismos por los que los ASG se asocian al aumento de peso y a la resistencia a la insulina. En este sentido, una de las reacciones adversas que más comunican los niños y adolescentes tratados con ASG es un aumento del apetito, que son incapaces de suprimir aun cuando han tomado una comida plena. Los niños y adolescentes no tienen sensación de saciedad y tienen necesidad de hidratos de carbono. Este aumento del apetito puede resultar en un aumento de la demanda de insulina que finalmente puede llevar a un aumento en la resistencia a la insulina<sup>145</sup>.

Los efectos de los ASG en los niños y adolescentes en lo referente a la glucosa no han sido tan bien estudiados como el aumento de peso y los resultados difieren

entre los estudios<sup>127</sup>. Risperidona y olanzapina parecen ser los ASG que producen mayor alteración en el metabolismo hidrocarbonado. En el metaanálisis realizado por Cohen y colaboradores<sup>126</sup>, risperidona y olanzapina aumentaron significativamente los niveles de glucosa en comparación con placebo. La media (DE) de aumento de glucemia con el IC 95% fue el siguiente: risperidona, 3,7 (1,36) mg/dL (1,08 a 6,42 mg/dL); aripiprazol, 2,21 (1,46) mg/dL (-0,63 a 5,09 mg/dL); olanzapina, 2,09 (1,08) mg/dL (0,13 a 4,32 mg/dL); quetiapina, 1,64 (1,03) mg/dL (-0,4 a 3,7 mg/dL); y ziprasidona, -1,24 (2,26) (-5,7 a 3,23 mg/dL).

Por otra parte, la FDA en 2004 publicó una alerta donde informaba del aumento de riesgo de hiperglucemia y diabetes en los pacientes tratados con clozapina, risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol y ziprasidona (estos dos últimos se añadieron posteriormente al considerar estos efectos secundarios como efectos de clase, aunque existan diferencias entre los distintos antipsicóticos en el riesgo de sufrir estas reacciones adversas), junto con la necesidad de monitorización de esta reacción adversa. Esta alerta supuso la adición de esta información en la ficha técnica de los medicamentos<sup>146</sup>.

En el estudio de Correll<sup>102</sup>, un 8,6 % (n=23) de los pacientes desarrollaron resistencia a la insulina (índice HOMA-IR > 4,4 en población estadounidense), siendo el grupo de olanzapina el que mayor número de pacientes la desarrolló (n=8). Sin embargo la prevalencia de diabetes fue muy escasa, aunque existen publicaciones de casos clínicos de aparición de diabetes mellitus relacionados con risperidona, olanzapina, quetiapina y clozapina en los que la exposición a antipsicóticos fue durante mayor tiempo<sup>147</sup>.

### **1.3.2.2. Dislipidemias e hipertensión arterial**

Otras alteraciones analíticas y clínicas que están involucradas con la obesidad y el SM son el aumento de triglicéridos (TG), la disminución de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) y la hipertensión arterial (HTA).

Los niños con obesidad tienen tres veces más riesgo de presentar HTA que los niños sin obesidad<sup>148</sup>. Existen varios estudios que documentan la asociación entre obesidad y elevación de tensión arterial en niños y en todos ellos se observan mayores cifras de tensión arterial en pacientes con sobrepeso/obesidad cuando se

comparan con niños con normopeso<sup>149</sup>.

Igualmente, el perfil lipídico en niños con obesidad suele ser anormal. El Bogalusa Heart Study<sup>150</sup>, realizado en 9.167 sujetos, objetivó que los niños con sobrepeso (IMC mayor o igual al percentil 95), y más aún los niños obesos (IMC mayor al percentil 95) tenían incrementados los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), TG y tensión arterial (sistólica y diastólica superior al percentil 95) y disminuídos los valores de colesterol HDL en relación con los sujetos normales.

Son escasos los estudios que han evaluado la HTA asociada a los ASG. En los que se ha evaluado indican que en los estudios de corta duración no hay diferencias significativas entre tratamientos<sup>41,103</sup>, salvo en el estudio de Shaw y colaboradores<sup>42</sup> en el que el porcentaje de pacientes que desarrollaron hipertensión fue de un 63,6 % en el grupo de olanzapina y de un 9,1 % en el grupo de clozapina ( $p < 0,05$ ).

En relación al metabolismo de lípidos, parece ser que los efectos de olanzapina, clozapina y quetiapina en los lípidos puede ser independiente del IMC o en combinación con los efectos de aumento de peso<sup>151</sup>. Por tanto, la dislipidemia no es únicamente una consecuencia del aumento de peso, sino también un efecto adverso directo y único de los fármacos antipsicóticos<sup>152</sup>.

En el metaanálisis de Cohen y colaboradores<sup>126</sup>, quetiapina y olanzapina aumentaron significativamente los niveles de colesterol total y triglicéridos en comparación con placebo. La media (DE) de aumento de colesterol total con el IC95% de quetiapina fue de 10,77 (2,14) mg/dL (6,6 a 14,95 mg/dL) y con olanzapina de 4,46 (1,65) mg/dL (1,24 a 7,73 mg/dL); y la media (DE) de aumento de TG con el IC95% fue para quetiapina de 19,5 (3,92) mg/dL (11,84 a 27,17 mg/dL) y para olanzapina de 20,18 (5,26) mg/dL (9,85 a 30,53 mg/dL). Risperidona, aripiprazol y ziprasidona no aumentaron significativamente los niveles de TG y colesterol total respecto a placebo.

Los mismos resultados se observan en el estudio TEOSS<sup>39</sup>, de 8 semanas de duración que compara 2 ASG con un APG. La olanzapina aumentó significativamente los niveles de lípidos, siendo la media (DE) del cambio en los

niveles de colesterol total para molindona de 0 (16) mg/dL, para olanzapina de 19,9 (23,9) mg/dL y para risperidona de -10,2 (26,7) mg/dL ( $p < 0,05$ : Olanzapina > Risperidona, Molindona). Igualmente, la media (DE) del cambio en los niveles de triglicéridos fue para molindona de - 5,8 (44,7), olanzapina de 21,6 (65,3) y risperidona 7,1 (33,3) mg/dL. Aunque este cambio no fue estadísticamente significativo entre los distintos grupos. En cambio, la media del cambio del colesterol de baja densidad (LDL) aumentó significativamente en el grupo de olanzapina 14,7 (18,7) mg/dL respecto al grupo de risperidona - 9,6 (22,2) mg/dL ( $p = 0,003$ ).

Por último, en un estudio naturalístico<sup>103</sup> de mayor duración (6 meses) y que incluyó 66 pacientes no tratados previamente o durante menos de 30 días, los niveles de colesterol total se incrementaron significativamente en el grupo de olanzapina media (DE) 10,4 (30,4) mg/dL ( $p = 0,047$ ) y en el de quetiapina 14,8 (30,9) mg/dL ( $p = 0,016$ ).

### **1.3.2.3. Síndrome Metabólico y “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso”**

La obesidad puede conducir al SM y al mismo tiempo la prevalencia del SM se incrementa significativamente con el incremento de la obesidad. En este sentido, la prevalencia de SM en población infanto-juvenil es en general baja, pero cuando los niños o adolescentes padecen sobrepeso u obesidad la prevalencia aumenta, siendo del 28,7 % en los obesos, del 6,1 % en los que presentan sobrepeso y del 0,1 % en los pacientes con normopeso<sup>140</sup>. En una revisión de estudios reciente que evaluó la prevalencia de SM en todo el mundo en niños y adolescentes, la tasa de SM fue de un 1,2 % a un 22,6 %, con tasas hasta el 60 % en pacientes con sobrepeso y obesos<sup>153</sup>.

La primera definición de Síndrome Metabólico fue propuesta por Reaven en 1988<sup>154</sup>. Reaven observó que algunos factores de riesgo, como la hiperinsulinemia/insulinorresistencia, la alteración de la tolerancia a la glucosa/diabetes tipo 2, la HTA y la dislipemia, solían aparecer frecuentemente agrupados. Denominó a esta asociación síndrome X y la reconoció como un factor de riesgo para presentar enfermedades cardiovasculares. Diez años más tarde la

Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el SM como la presencia de tolerancia anómala a la glucosa, diabetes, y/o resistencia a la insulina junto con 2 o más alteraciones en los siguientes parámetros: tensión arterial, triglicéridos plasmáticos (y/o HDL colesterol), obesidad central (relación cintura-cadera y/o IMC) y microalbuminuria<sup>155</sup>. Desde entonces han sido muchas las definiciones establecidas para el SM en adultos. Sin embargo, no existen unos criterios claramente definidos para su diagnóstico en población infanto-juvenil. Dado que cada uno de los factores involucrados tiene la tendencia de mantenerse a lo largo de la infancia y adolescencia hasta llegar al periodo adulto, se ha propuesto extrapolar criterios de adultos a los niños, ajustando los correspondientes valores pediátricos para edad y sexo.

Muchos grupos de expertos, incluida la OMS, el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP) a través del Panel de Expertos sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (Adult Treatment Panel III: ATP-III), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Asociación Americana de Cardiología, han propuesto diferentes criterios diagnósticos para definir el SM en la edad pediátrica<sup>156</sup>. Esta ausencia de uniformidad de criterios para definir el SM en la infancia y la adolescencia justifica la amplia variabilidad comunicada en la prevalencia de SM en la edad pediátrica en función de la definición utilizada<sup>153</sup>.

Cook y colaboradores<sup>157</sup>, en un intento de unificar criterios, propusieron una definición pediátrica del SM, modificando los criterios establecidos por la ATP-III (por este motivo se conoce como los criterios de Cook modificados). Así, la definición más utilizada entre la bibliografía científica<sup>102</sup> para establecer el SM en relación a los ASG han sido los criterios de Cook modificados. Este autor considera que existe Síndrome Metabólico cuando se cumplen, al menos, 3 de los siguientes criterios:

<b>Tabla 3. Criterios de Síndrome Metabólico de Cook<sup>1</sup></b>	
Obesidad	Perímetro cintura $\geq$ percentil 90
	IMC $\geq$ percentil 95 <sup>2</sup>
Tensión arterial	$\geq$ percentil 90 <sup>3</sup> para edad y sexo.
Triglicéridos	$\geq$ 110 mg/dL
Colesterol HDL	$\leq$ 40 mg/dL
Glucemia en ayunas	$\geq$ 100 mg/dL <sup>4</sup>
<p>1. Cook S y colaboradores<sup>157</sup>.</p> <p>2. Weiss y colaboradores<sup>138</sup> y la Asociación Médica Americana<sup>158</sup> recomiendan utilizar el IMC en lugar del perímetro de cintura.</p> <p>3. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents<sup>159</sup>.</p> <p>4. La Asociación Americana de Diabetes modificó el punto de corte de la glucemia en ayunas desde 110 a 100 mg/dL<sup>160</sup>.</p>	

En la actualidad son escasos los estudios que han evaluado la prevalencia de Síndrome Metabólico secundario a antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes. En un estudio publicado con población estadounidense, durante los 3 meses de estudio, el Síndrome Metabólico se desarrolló únicamente en el 1,6 % de toda la población del estudio, a pesar del aumento significativo de peso<sup>102</sup>.

Aunque los puntos de corte para considerar un aumento de peso clínicamente significativos están bien definidos, no existe ningún consenso para detectar a los pacientes en situación de riesgo de presentar un evento adverso metabólico antes de que este aparezca. De esta manera, Correll y Carlson propusieron una serie de criterios para definir a los pacientes que pudieran estar “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso para la salud”. Aunque Correll y Carlson la propusieron<sup>129</sup>, han sido estudios posteriores los que han utilizado esta herramienta para evaluar a los pacientes en situación de riesgo<sup>103,113</sup>. Así, en el estudio de Fraguas<sup>103</sup> que incluyó 66 pacientes, el número total de pacientes en situación de riesgo de presentar resultados adversos para la salud aumentó de 11 (16,7%) a 25 (37,9%) ( $p= 0,018$ ) en solo 6 meses de tratamiento. Este aumento fue estadísticamente significativo para el grupo de olanzapina ( $p= 0,012$ ). Del mismo modo, en otro estudio retrospectivo, se observó un mayor número de factores de riesgo de diabetes mellitus ( $p= 0,008$ ) y SM ( $p= 0,013$ ) en el grupo de olanzapina, mientras que no se observó ningún factor de riesgo en el grupo de risperidona para estas dos alteraciones en una media de duración del estudio de 29 días<sup>161</sup>.

La tabla 4 presenta los resultados comparativos de efectos secundarios metabólicos (aumento de peso, índice de masa corporal, colesterol total, glucosa, triglicéridos, y tensión arterial) entre distintos antipsicóticos.

**Tabla 4. Resultados de estudios de antipsicóticos de segunda generación que evalúan aumento de peso y alteraciones metabólicas**

	Pacientes naïve antipsicóticos	Aumento de peso (kg) (media)	Basal - Final IMC (media)	Comparaciones entre fármacos (1)	Comparaciones intra fármacos (1)	Aumento de glucosa (media)	Aumento de colesterol (media)	Aumento de TG (media)	Aumento de TA (media)
<b>ESQUIZOFRENIA</b>									
<b>Ensayos de registro de indicación</b>									
<b>Haas (2009c)</b> <sup>31</sup> N=160. Edad: 13-17 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	NO	PBO: 0,12 kg RIS (1-3 mg/d): 1,3 kg RIS (4-6 mg/d): 1,5 kg	Cambio: PBO: - 0,03 RIS (1-3 mg/d): + 0,36 RIS (4-6 mg/d): + 0,48	RIS (1-3 mg/d)>PBO RIS (4-6 mg/d)>PBO RIS (4-6 mg/d)>RIS (1-3 mg/d)	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Haas (2009)</b> <sup>32</sup> N=257. Edad: 13-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnóstico: ESQ.	NO	RIS (1,5-6,0): 3,2 kg RIS (0,15-0,6): 1,7 kg	ND	RIS (1,5-6,0 mg/d) > RIS (0,15-0,6 mg/d)	ND	Comparaciones entre grupos: NS	Colesterol total Comparaciones entre grupos: NS	Comparaciones entre grupos: NS	ND
<b>Kryzhanovskaya (2009)</b> <sup>33</sup> N=107. Edad: 13-17 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ.	OLZ: 29,2 %: 21 pacientes. PBO: 14,3 %: 5 pacientes	OLZ: 4,3 kg PBO: 0,1 kg	OLZ: 23,5 - 24,9 (cambio +1,4) PBO: 24,0 - 23,9 (cambio - 0,1)	OLZ>PBO: p<0,05	OLZ: p<0,05 PBO: NS	OLZ: + 2,9 PBO: -1,6 OLZ-PBO: NS	Colesterol Total: OLZ: +10,8 PBO: + 2,3 Colesterol LDL: OLZ: +5,8 PBO: + 0,8 Colesterol HDL: OLZ: -3,1 PBO: + 0,8 OLZ-PBO: NS	OLZ: + 41,6 PBO: + 4,4 OLZ-PBO: p <0,05	ND
<b>Quetiapina S112</b> <sup>35</sup> N=222. Edad: 13-17 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ	No especifica	QTP 400 : 1,9 kg QTP 800: 1,5 kg PBO: - 0,1 kg		QTP (las dos dosis) >PBO: p<0,05		QTP 400 mg: - 0,07 QTP 800 mg: - 1,4 PBO: - 1,7	Colesterol total: QTP 400 mg: 7,82 QTP 800 mg: 7,42 PBO: - 8,06	QTP 400 mg: 9,66 QTP 800 mg: 15,58 PBO: - 8,15	
<b>Findling (2008)</b> <sup>37</sup> N=302. Edad: 13-17 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ.	26 %: 79 pacientes	ARIP (10): 0 kg ARIP (30): 0,2 kg PBO: -0,8 kg	ARIP (10): 23,5 - 23,5 ARIP (30): 23,0 - 23,0 PBO: 22,9 - 22,6	ARIP (10)-ARP (30): NS ARIP (10)-PBO: NS ARIP(30)-PBO: NS	ARIP (10): NS ARIP (30): NS PBO: NS	ARIP (10): + 2,1 ARIP (30): -1,0 PBO: -3,2 Comparaciones entre grupos: NS	Colesterol total ARIP (10): - 7,4 ARIP (30): - 5 PBO: - 10,3 ARIP-PBO: NS	ARIP (10): -4,5 ARIP (30): -0,7 PBO: -6,5 Comparaciones entre grupos: NS	ARIP-PBO: NS

	Pacientes naïve antipsicóticos	Aumento de peso (kg) (media)	Basal - Final IMC (media)	Comparaciones entre fármacos (1)	Comparaciones intra fármacos (1)	Aumento de glucosa (media)	Aumento de colesterol (media)	Aumento de TG (media)	Aumento de TA (media)
<b>Aleatorizado comparadores activos</b>									
<b>Sikich (2008)</b> <sup>39</sup> N=116. Edad: 8-19 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ, OP.	33 pacientes	MOL: 0,3 kg OLZ: 6,1 kg RIS: 3,6 kg	MOL: 24,0 – 24,2 OLZ: 23,5 – 25,7 RIS: 23,2 – 24,5	OLZ>MOL: p<0,05 RIS>MOL: p<0,05 OLZ>RIS: p<0,05	MOL: NS OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	Porcentaje de cambio de la insulina MOL: +10 % OLZ: +95 % RIS: -15 % OLZ>RIS=MOL	Porcentaje de cambio de colesterol LDL: MOL: 0% OLZ: 18 % RIS: -10 % OLZ>RIS=MOL (también en colesterol total)	Porcentaje de cambio MOL: -5 % OLZ: +20 % RIS: 10 %  OLZ=RIS=MOL	ND
<b>Sikich (2004)</b> <sup>38</sup> N=50. Edad: 8-19 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ, OP.	41 naïve o quasi-naïve	HAL: 3,5 kg OLZ: 7,1 kg RIS: 4,9 kg	HAL: 26,4 – 27,6 OLZ: 23,5 – 25,9 RIS: 22,9 – 24,5	OLZ>HAL: p<0,05 OLZ-RIS: NS RIS>HAL: p<0,05	HAL: p<0,05 OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	HAL: -0,3 OLZ: +10 RIS: -7,9  OLZ > HAL = RIS	Colesterol HDL HAL: -1,7 OLZ: -7,5 RIS: +0,7 Comparaciones entre grupos en parámetros lipídicos: NS	HAL: +22,0 OLZ: +26,0 RIS: -2,0 Comparaciones entre grupos: NS	ND
<b>Shaw (2006)</b> <sup>42</sup> N=25. Edad: 7-16 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ.	NO	CLZ: 3,8 kg OLZ: 3,6 kg	Aumento IMC: CLZ: 1,6 OLZ: 1,4	CLZ-OLZ: NS	ND	ND	ND	ND	% con hipertensión: CLZ: 63,6 OLZ: 9,1 CLZ>OLZ : p<0,05
<b>Kumra (2008)</b> <sup>43</sup> N=39. Edad: 10-18 años. Dur: 12 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: ESQ.	NO	ND	CLZ: 28,0 – 28,7 OLZ: 28,5 – 29,2	CLZ-OLZ: NS	ND	CLZ: +4,5 OLZ: +3,6 CLZ-OLZ: NS	CLZ: -3,5 OLZ: +17,2 CLZ-OLZ: NS	CLZ: +16,8 OLZ: +11,4 CLZ-OLZ: NS	ND
<b>Abiertos</b>									
<b>Arango (2009)</b> <sup>40</sup> N=50. Edad: 16±1,3 años. Dur: 6 meses. Diseño: ANC. Diagnósticos: ESQ, OP.	25 pacientes	OLZ: 15,5 kg QTP: 5,4 kg	OLZ: 21,7– 27,1 QTP: 21,5 – 23,3	OLZ>QTP: p<0,05	OLZ: p<0,05 QTP: p<0,05	OLZ-QTP: NS	Colesterol HDL QTP-OLZ: p < 0,05	ND	OLZ-QTP: NS
<b>Jensen (2008)</b> <sup>90</sup> N=30. Edad: 10-18 años. Dur: 12 sems. Diseño: ANC. Diagnósticos: ESQ, OP.	23 pacientes	Porcentaje de pacientes que aumentaron ≥ 7%: OLZ: 60 % QTP: 55,6 % RIS: 80 %	ND	NS	ND	ND	ND	ND	ND

	Pacientes naïve antipsicóticos	Aumento de peso (kg) (media)	Basal - Final IMC (media)	Comparaciones entre fármacos (1)	Comparaciones intra fármacos (1)	Aumento de glucosa (media)	Aumento de colesterol (media)	Aumento de TG (media)	Aumento de TA (media)
<b>Moze (2006)</b> <sup>41</sup> N=20 (completaron seguimiento). Edad: 11,1±1,6 años. Dur: 12 sems. Diseño: ANC. Diagnóstico: ESQ.	SI	OLZ: 5,8 kg RIS: 4,5 kg	ND	OLZ-RIS: NS	OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	ND	ND	ND	OLZ-RIS: NS
<b>Castro-Fornieles (2008)</b> <sup>92</sup> N=110. Edad: 9-17 años. Dur: 6 meses. Diseño: Naturalístico. Diagnósticos: ESQ, BIP, OP.	54 pacientes	RIS: 6,1 kg OLZ: 11,7 kg QTP: 6,0 kg	RIS: 21,3 – 22,9 OLZ: 22,5 – 26,4 QTP: 20,1 – 20,5	OLZ>QTP: p<0,05 OLZ>RIS: p<0,05 RIS-QTP: NS	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Correll (2009)</b> <sup>102</sup> N= 272. Edad: 4-19 años. Dur: 12 sems. Diseño: Naturalístico. Diagnósticos: ESQ, BIP, OP, TC.	SI	ARIP: 4,4 kg OLZ: 8,3 kg QTP: 6,1 kg RIS: 5,3 kg No tratados : 0,2 kg	ARIP: 22,4–24,1 OLZ: 20,4 – 23,4 QTP: 23,3 – 25,4 RIS: 20,6 – 22,5 No tratados: 22,1 – 22,1	OLZ>QTP: p<0,05 OLZ>RIS: p<0,05 OLZ>ARIP: p<0,05 RIS-QTP: NS RIS-ARP: NS QTP-ARIP: NS	ARIP: p<0,05 OLZ: p<0,05 QTP: p<0,05 RIS: p<0,05 No tratados: NS	ARIP: + 0,5 OLZ: + 3,1 QTP: + 2,6 RIS: + 1,1 No tratados: + 0,7 Comparaciones entre grupos: NS	Colesterol HDL ARIP: + 0,3 OLZ: –1,3 QTP: –1,5 RIS: + 0,3 No tratados: + 1,5 Comparaciones entre grupos: NS	ARIP: –2,4 OLZ: + 24,3 QTP: + 37,0 RIS: + 9,7 No tratados: –11,8 Comparaciones entre grupos: NS	ND
<b>Fleischhaker (2007)</b> <sup>145</sup> N=45. Edad: 9-21 años. Dur: 6 sem. Diseño: Naturalístico. Diagnósticos: ESQ, OP, TC, otros diagnósticos.	21 pacientes	CLZ: 2,5 kg OLZ: 4,6 kg RIS: 2,8 kg	CLZ: 21,9 – 22,7 OLZ: 20,8 – 22,4 RIS: 21,6 – 22,6	OLZ>CLZ: p<0,05 OLZ>RIS: p<0,05 RIS-CLZ: NS	CLZ: p<0,05 OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	ND	ND	ND	ND
<b>Fleischhaker (2008)</b> <sup>162</sup> N=33. Edad: 9-21 años. Dur: 45 sem. Diseño: Naturalístico. Diagnósticos: ESQ, OP, TC, otros diagnósticos.	7 pacientes	CLZ: 9,5 kg OLZ: 16,2 kg RIS: 7,2 kg	CLZ: 22,0 – 25,0 OLZ: 19,4 – 24,6 RIS: 22,1 – 24,0	OLZ>CLZ: p<0,05 OLZ>RIS: p<0,05 RIS-CLZ: NS	CLZ: p<0,05 OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	ND	ND	ND	ND

	Pacientes naïve antipsicóticos	Aumento de peso (kg) (media)	Basal - Final IMC (media)	Comparaciones entre fármacos (1)	Comparaciones intra fármacos (1)	Aumento de glucosa (media)	Aumento de colesterol (media)	Aumento de TG (media)	Aumento de TA (media)
<b>Fraguas (2008)</b> <sup>103</sup> N=66. Edad: 15,2±2,9 años. Dur: 6 meses. Diseño: Naturalístico. Diagnósticos: ESQ, BIP, OP, TC, otros diagnósticos.	Naïve o quasi-naïve	RIS: 5,0 kg OLZ: 11,1 kg QTP: 2,5 kg	RIS: 21,8 – 23,2 OLZ: 22,7 – 26,4 QTP: 21,5 – 22,4	OLZ>QTP: p<0,05 OLZ>RIS: p<0,05 RIS-QTP: NS	RIS: p<0,05 OLZ: p<0,05 QTP: NS	Cambio glucosa OLZ: + 3,1 QTP: + 1,2 RIS: + 0,6 Comparaciones entre grupos: NS	Colesterol total OLZ: + 10,4 QTP: + 14,8 RIS: -1,5 Comparaciones en parámetros lipídicos entre grupos: NS	OLZ: + 17,3 QTP: + 10,5 RIS: + 10,7 Comparaciones entre grupos: NS	Aumento TAD OLZ: + 2,0 QTP: + 0,4 RIS: + 5,5 Comparaciones entre grupos: NS
<b>Hrdlicka (2009)</b> <sup>163</sup> N=79. Edad: 15,8 ± 1,6 años. Dur.6 sems. Diseño: Naturalístico retrospectivo. Diagnósticos: ESQ, OP.	No especifica	CLZ: 2,1 kg OLZ: 4,4 kg RIS: 3,6 kg	ND	CLZ-OLZ: NS OLZ-RIS: NS RIS-CLZ: NS	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Khan (2009)</b> <sup>61</sup> N= 49. Edad (media): 13 años. Dur. (media): 27 días. Diseño: Naturalístico retrospectivo. Diagnósticos: ESQ, OP, BIP.	NO	OLZ: 4,1 kg RIS: 3,4 kg	OLZ: 20 – 22 RIS: 21 – 23	OLZ-RIS: NS	OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	Nuevos casos de alteraciones en glucosa OLZ: 0% RIS: 0%	ND	Sujetos con niveles ≥110 mg/dl: OLZ: 22,2% RIS: 5,6 %	TA sistólica OLZ: + 5,4 RIS: - 3,2 OLZ>RIS : p<0,05 (NS para TA diastólica)
<b>TRASTORNO BIPOLAR</b>									
<b>Ensayos de registro de indicación</b>									
<b>Haas (2009)</b> <sup>50</sup> N=169. Edad: 10-17 años. Dur: 3 sems. Diseño: ADC. Diagnóstico: BIP	NO	RIS (0,5-2,5): 1,9 kg RIS (3-6): 1,4 kg PBO: 0,7 kg	Cambio en IMC: RIS (0,5-2,5): +0,7 ± 0,8 RIS (3-6): +0,5 ± 0,9 PBO: +0,1 ± 0,9	RIS (0,5-2,5)-RIS (3-6): NS RIS (0,5- 2,5)>PBO: p<0,05 RIS (3-6)>PBO: p<0,05	RIS (0,5-2,5): ND RIS (3-6): ND PBO: NS	Cambio Glucosa RIS (0,5-2,5): + 5,4 RIS (3-6): + 3,6 PBO: -1,8 Comparaciones entre grupos: NS	Cambio Colesterol total RIS (0,5-2,5): + 3,9 RIS (3-6): 0 PBO: -7,8 Comparaciones entre grupos: NS	Cambio RIS (0,5-2,5): + 2,4 (6,4) RIS (3-6): - 0,8 (4) PBO: - 0,8 (5,6) Comparaciones entre grupos: NS	ND

	Pacientes naïve antipsicóticos	Aumento de peso (kg) (media)	Basal - Final IMC (media)	Comparaciones entre fármacos (1)	Comparaciones intra fármacos (1)	Aumento de glucosa (media)	Aumento de colesterol (media)	Aumento de TG (media)	Aumento de TA (media)
<b>Tohen (2007)</b> <sup>51</sup> N=161. Edad: 13-17 años. Dur: 3 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: BIP.	No especifica	OLZ: 3,7 kg PBO: 0,3 kg	OLZ: 24,1 – 25,3 PBO: 24,0 – 24,0	OLZ>PBO: p<0,05	OLZ: p<0,05 PBO: NS	OLZ-PBO: p<0,05	> porcentaje de pacientes con niveles elevados de parámetros lipídicos que placebo	OLZ-PBO: NS	ND
<b>Quetiapina S149</b> <sup>55</sup> N= 283. Edad: :10-17 años. Dur: 3 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: BIP.	No especifica	QTP 400: 1,7 kg QTP 600: 1,7 kg PBO: 0,4 kg		QTP (ambas dosis)>PBO: p<0,05		Cambio QTP 400: 3,48 QTP 600: 3,75 PBO: - 1,17	Colesterol total QTP 400: 7,81 QTP 600: 7,60 PBO: - 3,32	QTP 400: 11,16 QTP 600: 30,57 PBO: - 8,73	
<b>Findling (2009)</b> <sup>55</sup> N=296. Edad: 10-17 años. Dur: 4 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: BIP.	42,6 %: 126 pacientes	ARIP (10): 0,8 kg ARIP (30): 1,1 kg PBO: 0,6 kg	ARIP (10): 24,2 – 24,4 ARIP (30): 23,7 – 24,0 PBO: 23,7 – 23,8	ARIP (10)-ARP (30): NS ARIP (10)-PBO: NS ARIP(30)-PBA: NS	ARIP (10): NS ARIP (30): NS PBO: NS	Comparaciones entre grupos: NS	Colesterol HDL Comparaciones entre grupos: NS	Comparaciones entre grupos: NS	ND
<b>Aleatorizado, doble ciego, controlados con placebo</b>									
<b>DelBello (2002)</b> <sup>52</sup> N=30. Edad: 12-18 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC (valproico + QTP <i>versus</i> valproico + PBO). Diagnóstico: BIP.	NO	QTP: 4,2 kg PBO: 2,5 kg	ND	QTP-PBO: NS	ND	ND	ND	ND	ND
<b>DelBello (2009)</b> <sup>54</sup> N=32. Edad: 12-18 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnóstico: BIP.	23 no fueron tratados previamente con ningún fármaco	QTP: 2,3 kg PBO:0,9 kg	Cambios en IMC: QTP: + 0,9 PBO: + 0,3	QTP-PBO: NS	ND	NS	NS	QTP= + 30 PBO= - 14 QTP > PBO: p<0,05	TA sistólica QTP= + 6 PBO= - 6 QTP>PBO: p<0,05
<b>Tramontina (2009)</b> <sup>56</sup> N=41. Edad: 8-17 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: BIP+TDAH		ARIP: 1,2 kg PBO: 0,7 kg	ND	ARIP-PBO: NS	ND	ND	ND	ND	ND

	Pacientes naïve antipsicóticos	Aumento de peso (kg) (media)	Basal - Final IMC (media)	Comparaciones entre fármacos (1)	Comparaciones intra fármacos (1)	Aumento de glucosa (media)	Aumento de colesterol (media)	Aumento de TG (media)	Aumento de TA (media)
<b>Biederman (2005)<sup>95</sup></b> N= 30. Edad: 6-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: Abierto. Diagnósticos: BIP.	No especifica	OLZ: 3,2 kg RIS: 2,2 kg	ND	OLZ-RIS: NS	OLZ: p<0,05 RIS: p<0,05	OLZ: + 2,8 RIS: + 7,5 OLZ-RIS: NS	HDL colesterol: OLZ: - 2,5 RIS: + 6,9 OLZ-RIS: NS	OLZ: + 24,9 RIS: - 33,1 OLZ-RIS: NS	OLZ: - 1,3 RIS: - 0,1 OLZ-RIS: NS
<b>AUTISMO</b>									
<b>Ensayos de registro de indicación</b>									
<b>Shea (2004)<sup>62</sup></b> N= 79. Edad: 5-12 años. Dur: 8 sems. Diseño: Diagnósticos: Autismo.	No tratados con risperidona los 3 meses previos	RIS: 2,7 Kg PBO: 1 kg	ND	RIS>PBO: p<0,05	ND	ND	ND	ND	Tensión arterial sistólica: RIS>PBO
<b>RUPP 2005<sup>61</sup></b> N= 63 + 38. Edad: 5-17 años. Dur: 4 meses + 8 sems Diseño: ADC + Abierto (mantenimiento) Diagnósticos: Autismo.	93,5%; 59 pacientes	RIS: 5,1 kg	ND	RIS: p<0,05	ND	ND	ND	ND	ND
<b>McCracken 2002 (RUPP 2002)<sup>60</sup></b> N= 101. Edad: 5-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Autismo.	RISP: 37 de 41 pacientes PBO: 34 de 35 pacientes	RIS: 2,7 kg PBO: 0,8 Kg	ND	RIS>PBO: p<0,05	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Owen (2009)<sup>66</sup></b> N= 98. Edad: 6-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: ANC. Diagnósticos: Autismo.	ARIP: 83 %: 39 pacientes PBO: 70 %: 36 pacientes	ARIP: 2 kg. PBO: 0,8 kg.	Cambio ARIP: 0,7 PBO: 0,1	ARIP >PBO: p<0,05	ND	NS	NS	NS	ND
<b>Marcus (2009)<sup>65</sup></b> N= 218. Edad: 6-17 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Autismo.	80 %: 172 pacientes	ARIP 5 mg: 1,5 kg ARIP 10 mg: 1,4 Kg ARIP 15 mg: 1,6 Kg PBO: 0,4 Kg	ARIP 5 mg: 0,5 ARIP 10 mg: 0,5 ARIP 15 mg: 0,7 PBO: 0,2	ARIP >PBO: p<0,05	ND	ND	ND	NS en porcentaje de pacientes con TG ≥ 120 mg/dl	ND

	Pacientes naïve antipsicóticos	Aumento de peso (kg) (media)	Basal - Final IMC (media)	Comparaciones entre fármacos (1)	Comparaciones intra fármacos (1)	Aumento de glucosa (media)	Aumento de colesterol (media)	Aumento de TG (media)	Aumento de TA (media)
<b>Randomizados, controlados con placebo</b>									
<b>Nagaraj (2006)<sup>96</sup></b> N= 39. Edad: 2-9 años. Dur: 24 sems. Diseño: Diagnósticos: Autismo.	90 %: 35 pacientes	RIS: 2,81 Kg PBO: 1,71 kg	ND	RIS-PBO: NS	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Hollander (2006)<sup>67</sup></b> N= 11. Edad: 6-14 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Trastornos del desarrollo.	No especifica	OLZ: 3,40 Kg PBO: 0,68 Kg	ND	OLZ-PBO: p<0,05	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Luby (2006)<sup>64</sup></b> N= 23. Edad: 2,5-6 años. Dur: 24 sems. Diseño: ADC Diagnósticos: trastornos del espectro autista.	No especifica	RIS: 2,96 kg PBO: 0,61 kg	ND	RIS-PBO: p<0,05	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Pandina (2007)<sup>63</sup></b> N= 55. Edad: 5-12 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: trastornos del espectro autista	No especifica	RIS: 2,4 kg PBO: 1,1 kg	ND	RIS-PBO: NS	ND	ND	ND	ND	ND
<b>TRASTORNOS DE CONDUCTA</b>									
<b>Randomizados doble ciego</b>									
<b>Armenteros (2007)<sup>78</sup></b> N= 25, Edad: 7-12 años. Dur: 4 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Agresividad resistente tratamiento TDAH.	NO	RIS: 0,9 kg PBO: - 0,6 kg	RIS: 18,6-18,8 PBO: 19,2-17,8	RIS-PBO: NS	ND	ND	ND	ND	ND

	Pacientes naïve antipsicóticos	Aumento de peso (kg) (media)	Basal - Final IMC (media)	Comparaciones entre fármacos (1)	Comparaciones intra fármacos (1)	Aumento de glucosa (media)	Aumento de colesterol (media)	Aumento de TG (media)	Aumento de TA (media)
<b>Reyes (2006)</b> <sup>72</sup> N= 527 fase aguda; 335 fase mantenimiento. Edad: 5-17 años. Dur: 24 sems. Diseño: ADC Diagnósticos: Trastornos de conducta.	Antes de iniciar la fase aguda, el 26 % (137 pacientes) habían sido tratados	Primera fase: RIS: 3,2 kg Fase mantenimiento RIS: 2,1 kg PBO: - 0,2 Kg	Primera fase: RIS: 1 Fase mantenimiento RIS: 0,3 PBO: - 0,4	Fase mantenimiento RIS-PBO: NS	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Buitelaar (2001)</b> <sup>73</sup> N= 38. Edad media: 14 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: T.comportamiento con agresividad. + CI bajo.	26 pacientes	RIS: 2,3 kg PBO: 0,6 kg	ND	RIS-PBO: NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Aman (2002)</b> <sup>75</sup> N= 118. Edad : 5-12 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: T.comportamiento + CI bajo.	Excluidos si habían recibido risperidona previamente (no especifica otros antipsicóticos)	RIS: 2,2 kg PBO: 0,9 kg	ND	RIS-PBO: p<0,05	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Snyder (2002)</b> <sup>74</sup> N= 110. Edad: 5-12 años. Dur: 6 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: T. comportamiento + CI bajo.	Excluidos si habían recibido risperidona previamente (no especifica otros antipsicóticos)	RIS: 2,2 kg PBO: 0,2 kg	RIS: 1,2 PBO: 0,1	RIS-PBO: p<0,05	ND	ND	ND	ND	NS
<b>Connor (2008)</b> <sup>80</sup> N= 19. Edad: 12-17 años. Dur: 7 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Trastornos de conducta.	3 pacientes	QTP: 2,3 kg PBO: 1,1 Kg	ND	QTP-PBO: NS	ND	ND	ND	ND	ND

	Pacientes naïve antipsicóticos	Aumento de peso (kg) (media)	Basal - Final IMC (media)	Comparaciones entre fármacos (1)	Comparaciones intra fármacos (1)	Aumento de glucosa (media)	Aumento de colesterol (media)	Aumento de TG (media)	Aumento de TA (media)
<b>OTROS DIAGNOSTICOS</b>									
<b>Gilbert (2004)</b> <sup>82</sup> N= 19. Edad: 7-17 años. Dur: 4 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Tics.	74 %: 14 pacientes	RIS: 1,9 kg Pimozida: 1 Kg	ND	Pimozida-RIS: NS	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Scahill (2003)</b> <sup>83</sup> N= 34 (26 pediátricos). Edad: 6-62 años. Dur: 8 sems. Diseño: ADC. Diagnósticos: Tics.	92 %: 24 pacientes pediátricos	RIS: 2,8 kg PBO: 0 Kg.	ND	RIS>PBO: p<0,05	NS	NS	NS	NS	NS
<p><b>Abreviaturas:</b> ADC (aleatorizado doble ciego), ANC (aleatorizado no ciego), ARIP (aripiprazol), BIP (trastorno bipolar), CLZ (clozapina), CI (Coeficiente Intelectual), Dur.: (duración del tratamiento de estudio), ESQ (esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo), HAL (haloperidol), IMC (índice de masa corporal: peso(kg)/talla (m<sup>2</sup>), MOL (molindona), N (número de sujetos incluido en el estudio), ND (No disponible), NS (no significativo), OLZ (olanzapina), OP (Otros trastornos psicóticos, que incluye trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, depresión con síntomas psicóticos), PBO (placebo), QTP (quetiapina), RIS (risperidona), TA (tensión arterial), TC (trastorno de conducta, trastorno de conducta oposicionista desafiante o trastorno de conducta alimentaria).TDAH (Trastorno por déficit de atención e hiperactividad), TG (triglicéridos).</p> <p><b>Notas:</b> 1.- Comparaciones en IMC (o peso, si el IMC no disponible) en aumentos desde basal hasta final del estudio. 2.- Otros diagnósticos agrupa: trastorno obsesivo compulsivo, autismo, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno por tics, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, retraso mental, trastorno de personalidad, trastorno de Gilles de la Tourette, trastorno de ansiedad, trastornos relacionados con el abuso de cannabis</p>									

### **1.3. Limitaciones de los estudios longitudinales que evalúan las alteraciones antropométricas y metabólicas secundarias a antipsicóticos en población infante juvenil**

A pesar de que en adultos la relación entre los antipsicóticos y las reacciones adversas metabólicas como dislipemia, hiperglucemia, diabetes y SM ha sido bien establecida por la Asociación Americana de Diabetes<sup>164</sup>, existen pocos estudios en población pediátrica. La gran parte de los estudios informan sobre el aumento de peso, pero únicamente un estudio realizado en población estadounidense ha evaluado la prevalencia del SM y resistencia a la insulina. Además, la interpretación de los resultados de los estudios realizados hasta ahora está limitado por el pequeño tamaño muestral, la duración y la exposición previa a antipsicóticos.

La duración del tratamiento constituye una variable clave en el estudio de los efectos secundarios de los ASG. Sin embargo, la corta duración del seguimiento de los estudios de eficacia y tolerabilidad destaca, de manera casi sistemática, como limitación habitual de los estudios publicados<sup>25,46</sup>.

La mediana de duración del seguimiento de los estudios descritos hasta la actualidad sobre complicaciones metabólicas del tratamiento antipsicótico es de 8 semanas (rango intercuartílico: 6-12 semanas)<sup>165</sup>. La corta duración del seguimiento puede limitar el valor de los hallazgos, sobre todo a luz de recientes resultados que han cuestionado la estabilidad temporal de las diferencias de efectos secundarios metabólicos entre distintos fármacos<sup>166</sup>.

Los estudios realizados hasta el momento demuestran que en la mayoría de los casos las alteraciones metabólicas hacen su aparición en los primeros 3 meses de tratamiento; esto constituye una limitación para conocer si los efectos metabólicos se estabilizan, si mejoran o desaparecen, o si por el contrario continúan aumentando a lo largo de todo el periodo de exposición.

#### **Pacientes no tratados previamente con ningún antipsicótico (Naïve)**

La mayoría de los estudios (incluso los ensayos pivotaes de aprobación por las Agencias Reguladoras del Medicamento) están realizados con pacientes que han

estado expuestos a antipsicóticos, durante periodos más o menos largos antes de su inclusión en los estudios. Este hecho introduce factores de confusión en la interpretación de los datos. Así, en un estudio transversal de una revisión de historias clínicas la prevalencia de SM fue 9 veces mayor en los pacientes tratados con ASG (27%) durante una media de 12 meses en comparación con los pacientes no expuestos a ASG (2,9%) en población infantil y adolescente<sup>167-169</sup> (figura 7).

Figura 7. Tasas de Síndrome Metabólico y sus criterios en pacientes jóvenes expuestos y no expuestos a antipsicóticos.

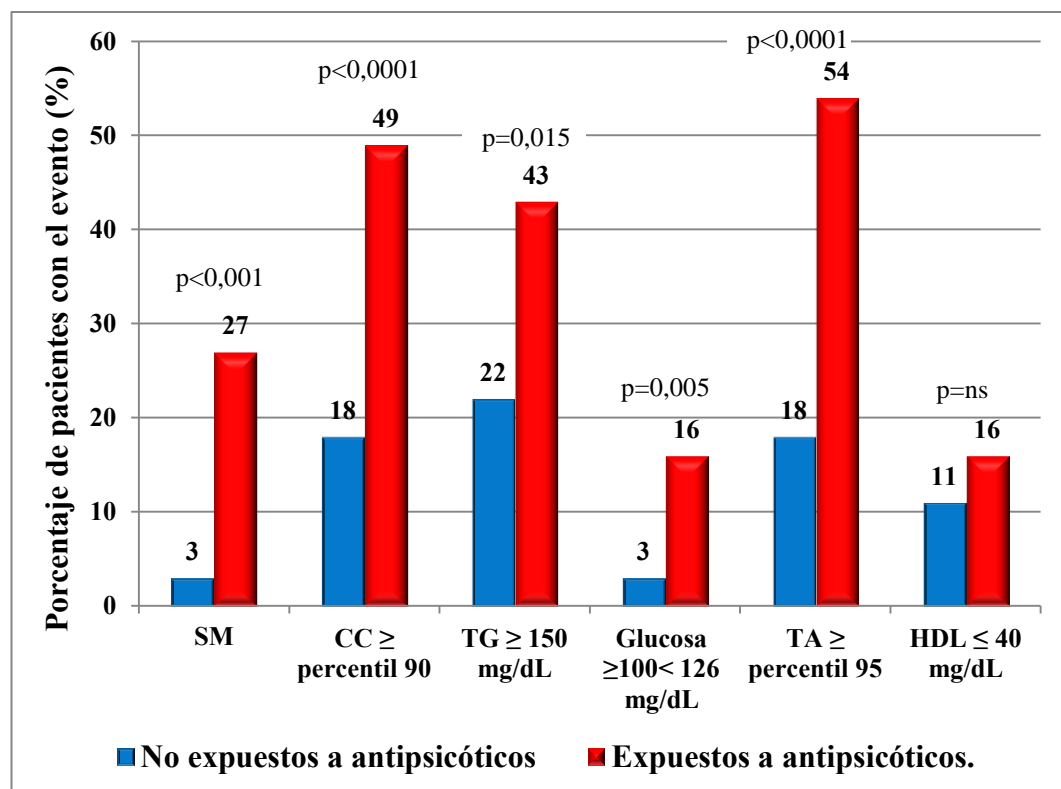


Figura adaptada de Panagiotopoulos, C. et al<sup>167,169</sup>.

Abreviaturas: CC: Circunferencia de cintura; HDL: lipoproteína de alta densidad; ns: no significativo; SM: Síndrome Metabólico; TA: Tensión arterial.

En adultos, en el estudio Ensayos Clínicos con Antipsicóticos sobre Efectividad en la Intervención (CATIE)<sup>111</sup>, que se realizó en pacientes que habían estado tratados previamente con antipsicóticos la tasa de obesidad a nivel basal fue de un 42 %, de diabetes mellitus un 12 % y en torno a un 50 % presentaba Síndrome Metabólico al inicio del estudio (52 % de las mujeres y un 36 % de los hombres).

## **Evaluación del Síndrome Metabólico y de la Resistencia a la insulina**

Al mismo tiempo que el uso de ASG se ha generalizado en la práctica clínica, han aumentado el número de estudios que evalúan las alteraciones metabólicas o el aumento de peso. Sin embargo, en la mayoría se evalúan los cambios a corto plazo y muchos analizan los cambios en los diferentes parámetros de manera individual, siendo escasos los estudios que observan el desarrollo de Resistencia a la Insulina, “En situación de sufrir un evento adverso” o de Síndrome Metabólico en su conjunto.

## **2.- JUSTIFICACION E HIPOTESIS DE TRABAJO**

---



## **2. JUSTIFICACION E HIPOTESIS DE TRABAJO**

### **2.1. Justificación**

En los últimos años se ha producido un crecimiento exponencial de la prescripción de fármacos antipsicóticos, tanto para los trastornos psicóticos como para otros trastornos mentales en niños y adolescentes. Pese a las escasas indicaciones de estos tratamientos en este grupo de edad, en la actualidad, esta práctica se ha convertido en habitual en la clínica psiquiátrica, especialmente con el caso de los antipsicóticos de segunda generación.

Sin embargo, su empleo se asocia al desarrollo de obesidad, diabetes mellitus, dislipemia y, menos frecuentemente, hipertensión arterial, lo que favorece la aparición de síndrome metabólico y contribuye a incrementar la morbimortalidad cardiovascular.

Teniendo en cuenta que la población pediátrica es más vulnerable que la adulta a los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos, y además es más sensible al impacto negativo que dichos efectos ejercen sobre la imagen corporal o la autoestima, se hace evidente incrementar los esfuerzos en investigación que aborden estos aspectos.

No todos los antipsicóticos muestran el mismo perfil metabólico. Clozapina y olanzapina son los de mayor efecto promotor de ganancia ponderal y desarrollo de diabetes mellitus y dislipemia. Quetiapina y risperidona muestran un perfil más favorable de aumento de peso y alteraciones metabólicas que olanzapina y clozapina, mientras que aripiprazol y ziprasidona presentan el menor riesgo.

A pesar de los estudios realizados, quedan importantes datos por conocer. La mayoría de las investigaciones en adolescentes están realizadas con pacientes que han estado expuestos a antipsicóticos, durante periodos más o menos largos, antes de su inclusión en el estudio. Este hecho introduce factores de confusión en la interpretación de los datos. Además, los estudios recogidos hasta el momento en la literatura incluyen periodos de seguimiento cortos (mediana de 8 semanas; rango intercuartílico: 6-12 semanas) que demuestran que en la mayoría de los

casos las alteraciones metabólicas hacen su aparición en los primeros 3 meses de tratamiento; esto constituye una limitación para conocer si los efectos metabólicos se estabilizan, si mejoran o desaparecen, o si por el contrario continúan aumentando a lo largo de todo el periodo de exposición.

A partir de los datos expuestos parece necesario ampliar y profundizar en el estudio de la relación entre la aparición de efectos metabólicos y la administración de los fármacos antipsicóticos en población pediátrica no expuesta o escasamente expuesta previamente a este tipo de medicación.

## **2.2. Hipótesis de trabajo**

### Hipótesis 1:

El aumento de peso secundario al tratamiento antipsicótico en niños y adolescentes aumenta gradualmente con el tiempo y esta ganancia de peso continúa después de los primeros 3 meses de tratamiento hasta los 6 primeros meses de tratamiento.

### Hipótesis 2:

La magnitud del efecto del aumento de peso y de los cambios metabólicos son diferentes entre olanzapina, quetiapina y risperidona a lo largo de los 6 primeros meses de tratamiento.

### Hipótesis 3:

La prevalencia de riesgo metabólico aumenta a lo largo del tratamiento con antipsicóticos, y es diferente entre olanzapina, quetiapina y risperidona durante los 6 primeros meses de tratamiento.

### Hipótesis 4:

La presencia o ausencia de síntomas psicóticos a nivel basal no influye en el aumento de la puntuación z del IMC desde el inicio hasta los 6 primeros meses de tratamiento con antipsicóticos.

### **3.- OBJETIVOS**

---



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivos generales

- 3.1.1. Ampliar los escasos datos existentes acerca de las alteraciones metabólicas (aumento de peso, dislipemia, hiperglucemia, hipertensión) secundarias al tratamiento con fármacos antipsicóticos en la población infantil y adolescente durante los 6 primeros meses de tratamiento.
- 3.1.2. Describir las diferencias entre los fármacos antipsicóticos más prescritos en nuestra población (olanzapina, quetiapina y risperidona) en cuanto a las alteraciones metabólicas y determinar el momento de aparición de los mismos.
- 3.1.3. Evaluar la prevalencia del Síndrome Metabólico y “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso”.
- 3.2.4. Comparar nuestros resultados con los descritos en estudios previos.

#### 3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1 Determinar el peso (peso en kilogramos, índice de masa corporal e índice de masa corporal ajustado para edad y género) y los parámetros metabólicos basales en niños y adolescentes con distintos diagnósticos psiquiátricos sin exposición previa, o con una exposición menor de un mes, a antipsicóticos.
- 3.2.2 Comparar los cambios en peso (aumento significativo de peso definido a priori como aumento de peso  $\geq 7\%$  o aumento de la puntuación z del índice de masa corporal ajustado por edad y género  $\geq 0,5$ ), en parámetros metabólicos, en la prevalencia de resistencia a la insulina (mediante el índice HOMA-IR  $> 3,8$ ), en el porcentaje de pacientes “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso” (definidos como aquellos con índice de masa corporal  $\geq$  al percentil 95 o  $\geq$  al percentil 85 con presencia de otra complicación de la obesidad como hipertensión, dislipidemia o hiperglucemia) y en el porcentaje de pacientes con Síndrome Metabólico (definido con los criterios de Cook modificados) en niños y adolescentes con

---

distintos diagnósticos psiquiátricos sin exposición previa, o con una exposición menor de un mes, a antipsicóticos en el momento basal, tras tres y seis meses de tratamiento con uno o varios antipsicóticos con respecto a una población de 15 sujetos sanos.

- 3.2.3 Comparar los cambios en peso (aumento significativo de peso definido a priori como aumento de peso  $\geq 7\%$  o aumento de la puntuación z del índice de masa corporal ajustado por edad y género  $\geq 0,5$ ), en parámetros metabólicos, en la prevalencia de resistencia a la insulina (mediante el índice HOMA-IR  $> 3,8$ ), en el porcentaje de pacientes “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso” (definidos como aquellos con índice de masa corporal  $\geq$  al percentil 95 o  $\geq$  al percentil 85 con presencia de otra complicación de la obesidad como hipertensión, dislipidemia o hiperglucemia) y en el porcentaje de pacientes con Síndrome Metabólico (definido con los criterios de Cook modificados) en niños y adolescentes con distintos diagnósticos psiquiátricos sin exposición previa, o con una exposición menor de un mes, a antipsicóticos en el momento basal, tras tres y seis meses de tratamiento con alguno de los siguientes antipsicóticos de segunda generación: olanzapina, risperidona o quetiapina.
- 3.2.4 Comparar los cambios en la puntuación z del IMC desde el nivel basal hasta los 3 primeros meses de tratamiento y desde los 3 meses hasta los 6 primeros meses de tratamiento con antipsicóticos en pacientes con presencia o ausencia de síntomas psicóticos en el momento basal.

## **4.- MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Diseño del estudio

Los datos de este estudio provienen de un estudio observacional, longitudinal, naturalístico y multicéntrico en el que participaron cuatro hospitales españoles: Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HGUGM), en colaboración con los Centros de Salud Mental de la Comunidad de Madrid, Hospital Clinic de Barcelona, Hospital Niño Jesús de Madrid y Hospital San Juan de Dios de Barcelona. Se incluyeron pacientes tratados en consultas externas y pacientes en régimen de hospitalización. Por otra parte el HGUGM reclutó 15 sujetos controles sanos.

El reclutamiento se realizó entre mayo de 2005 y febrero de 2009.

#### 4.1.1. Grupo de pacientes

Definimos a los pacientes como “naïve” a aquellos que nunca habían tomado antipsicóticos, mientras que aquellos que habían tomado antipsicóticos durante un periodo inferior a 30 días a la inclusión del estudio se clasificaron como “quasi-naïve”. Estos pacientes fueron evaluados para participar en el estudio si firmaban el consentimiento informado y cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- a. Niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 4 los 17 años.
- b. Cualquier trastorno psiquiátrico de acuerdo a los criterios diagnósticos del manual Estadístico de Trastornos Mentales en su cuarta edición (DSM-IV)<sup>170</sup>, excepto trastorno de conducta alimentaria como diagnóstico principal.
- c. No haber recibido tratamiento previo con antipsicóticos o un periodo de toma inferior a 30 días en el momento de inclusión en el estudio.

#### **4.1.2. Grupo de controles**

Compuesto por 15 controles con edad media y género proporcional a los pacientes y reclutados en los mismos colegios donde asistían los pacientes. Los controles fueron evaluados para participar en el estudio si firmaban el consentimiento informado y cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- 1-.Niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 4 y los 17 años.
- 2-.Ausencia de psicopatología psiquiátrica, comprobada a través de una entrevista semiestructurada K-SADS-PL.
- 3-.Ausencia de tratamiento farmacológico con psicótipos.

#### **4.2. Consideraciones éticas**

Este estudio ha sido aprobado por todos los Comités de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de los hospitales que han participado en el mismo.

Se obtuvo consentimiento informado por escrito de los participantes y de sus padres/tutores legales y el asentimiento en el caso de que los participantes fueran menores de 12 años. Se ofreció la posibilidad de realizar todas aquellas preguntas que los participantes y/o sus tutores juzgasen necesarias y se garantizó la posibilidad de salir del estudio en el momento que lo consideraran, así como el trato confidencial de los datos de acuerdo con Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

#### **4.3. Evaluación de los sujetos del estudio**

De un total de 303 participantes que cumplían criterios de inclusión, 9 pacientes no disponían de al menos dos visitas. Por tanto, la muestra final analizada consistió en 279 pacientes que recibieron tratamiento antipsicótico y 15 controles sanos. De los 279 pacientes, 248 recibieron el mismo y único antipsicótico durante todo el periodo de estudio constituyendo los siguientes subgrupos de tratamiento: quetiapina (n= 47), olanzapina (n= 44) y risperidona (n= 157).

El seguimiento del estudio de los participantes se fijó en 6 meses, con un total de 4 visitas (basal, 1 mes, 3 meses y 6 meses). Cada uno de los sujetos era citado a través de llamada telefónica. La citación para la visita correspondiente no podía sobrepasar la ventana establecida para el estudio (más-menos un tercio del periodo inter-visita). Concretamente las ventanas para las visitas 1, 3 y 6 meses estarían fijadas en:  $\pm 10$ ,  $\pm 20$  y  $\pm 30$  días respectivamente.

#### **4.3.1 Variables sociodemográficas**

Los datos demográficos, antecedentes médicos personales del paciente, hábitos tóxicos y medicación concomitante se recogieron en la visita basal por medio de una entrevista estructurada diseñada para el estudio, con los pacientes y sus padres o representantes legales. Todos estos datos fueron recogidos en el resto de visitas para controlar posibles cambios.

#### **4.3.2 Diagnósticos y otras variables clínicas**

Los diagnósticos fueron realizados por psiquiatras especializados en población infanto-juvenil, de acuerdo a los criterios diagnósticos del Manual Estadístico de Trastornos Mentales en su cuarta edición en 1994<sup>170</sup> (DSM-IV).

Los diagnósticos se agruparon en cuatro grupos:

1. Trastornos del espectro de la esquizofrenia:
  - Psicosis no especificada
  - Psicosis breve/trastorno esquizofreniforme
  - Esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo
2. Trastornos afectivos:
  - Trastorno bipolar
  - Trastorno afectivo depresivo sin síntomas psicóticos
  - Depresión con síntomas psicóticos
3. Trastornos de conducta:
  - TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad
  - Trastornos de conducta
4. Otros:
  - Trastorno por tics

- Trastorno generalizado del desarrollo
- Trastorno adaptativo
- Trastorno por abuso de sustancias
- Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)

Al mismo tiempo se clasificó a los pacientes en función de la presencia o ausencia de psicosis. Se definió la psicosis como un síndrome no específico caracterizado por la presencia de delirio y/o alucinaciones.

Al finalizar el estudio se cumplimentó una hoja de finalización en la que se registró la fecha en la que el paciente acabó su participación en el estudio. En el caso en que la interrupción fuera de forma anticipada se registró el motivo (pérdida de seguimiento; retirada del antipsicótico; remisión de los síntomas; falta de colaboración del paciente; mala cumplimentación persistente; intolerancia; ausencia de respuesta clínica/intolerancia; cambio de tratamiento, ingreso hospitalario psiquiátrico; fallecimiento (especificando la causa); otros (especificando la causa).

#### **4.3.3 Variables antropométricas y analíticas**

La talla, peso, circunferencia de cintura, analítica sanguínea, (incluyendo bioquímica y hemograma), y tensión arterial de cada paciente fueron recogidos por el equipo de enfermería. Este protocolo se aplicó en todas las visitas de seguimiento del estudio, exceptuando la visita del primer mes en la que se realizaron todas las pruebas excepto la analítica sanguínea.

Los valores analíticos de los pacientes y los controles se obtuvieron en ayunas. La glucosa, el colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL) y los triglicéridos fueron determinados mediante procedimientos enzimáticos con el Analizador Químico Automático de Boehringer Mannheim/Hitachi 714 (Boehringer Mannheim Diagnostics, Inc., Indianapolis, Ind.): 1) test para la Glucosa (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany); 2) test para el colesterol (Boehringer Mannheim Diagnostics, Indianapolis, Ind.); 3) Colesterol HDL (HDLc3, Roche Diagnostics, Germany), 4) Triglicéridos (Tg, Roche Diagnostics, Germany). La

lipoproteína de baja densidad (LDL) se calculó mediante la fórmula de Friedewald<sup>171</sup>.

La insulina se midió por medio de un ensayo inmunológico tipo sándwich (IMMULITE 2000 Insulin, CPS) basado en el principio de la quimioluminiscencia. Para determinar la resistencia a la insulina se evaluó según el modelo homeostático de resistencia a la insulina mediante el índice HOMA-IR<sup>172</sup>.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[(\text{Insulina en ayunas } (\mu\text{UI/mL})) \times (\text{Glucosa (mg/dL)})]}{405}$$

De acuerdo a lo descrito para la población española, se consideró como insulinoresistencia cuando el HOMA-IR era mayor de 3,8. Hemos elegido este valor por ser uno de los más altos reflejados en la literatura con la finalidad de ser restrictivos a la hora de diagnosticar un estado mórbido como la insulinoresistencia<sup>140,141</sup>.

La tensión arterial fue tomada con el paciente en reposo con el mismo tensiómetro en cada hospital. Los tensiómetros utilizados en el HGUGM, Hospital Clinic, Hospital Niño Jesús y Hospital San Juan de Dios fueron: tensiómetro digital OMRON M 6 (HEM-700-1E); OMRON M 6 (HEM-700-1E); Vital Signs Monitor 300 series (Welch Allyn) P/N 810-1707-00; HARTMANN TENSOVAL, respectivamente. Se evaluaron los percentiles de tensión arterial usando las recomendaciones del International Task Force BP<sup>159</sup>.

La circunferencia de cintura (CC) se midió en todos los centros de acuerdo al protocolo que utiliza la SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad). Se determina con una cinta métrica flexible, milimetrada, con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado. Se localizó el borde superior de las crestas ilíacas y por encima de ese punto se rodeó la cintura con la cinta métrica, de manera paralela al suelo, asegurando que la cinta esté ajustada pero sin comprimir la piel. La lectura se realizó al final de una espiración normal. La precisión de la cinta métrica fue de 0,1 centímetros. El resultado se expresa en centímetros.

El peso y la talla fueron medidos en el sujeto con ropa ligera y sin calzado, siempre con la misma báscula de escala en cada hospital con una precisión de  $\pm$

200 gramos y el tallímetro con una precisión de  $\pm 0,1$  cm. Las básculas utilizadas por el HGUGM, Hospital Clinic, Hospital Niño Jesús y Hospital San Juan de Dios fueron: Asimed S.A., SosPanduri; Soehnle; Vogel & Halke Hamburg Model 701; SECA 220, respectivamente. El peso se registró en Kilogramos (Kg) y la altura en metros. A partir de estos datos se calculó el IMC, entendido como: peso en kilogramos/altura en metros al cuadrado [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]. Los valores obtenidos de IMC se compararon con los percentiles ajustados a edad y sexo de las tablas normativas españolas<sup>173</sup>, para determinar la categoría del estado nutricional. Se consideró estado nutricional normal los valores de IMC entre el percentil 5 y el percentil 85, sobrepeso los valores iguales o superiores al percentil 85 e inferiores al percentil 95 y obesidad el valor correspondiente al percentil 95 y superiores de las tablas anteriores<sup>174-176</sup>.

Debido a que el IMC varía en función de la edad y el género y teniendo en cuenta que el rango de edad de inclusión en el estudio era muy amplio (4-17 años) y que los niños y adolescentes estaban en pleno desarrollo, se calculó la puntuación Z (z-score) del IMC de acuerdo a las tablas normativas españolas<sup>173</sup>. La puntuación Z (score standard deviation) mide la distancia que hay entre el valor de la medición de un paciente y el valor de la media de la población de referencia de la misma edad y sexo (en los casos de distribución normal coincide con la mediana, es decir, con el percentil 50). Es decir, la puntuación Z muestra cuánto se desvía el paciente de la mediana, expresándolo en número de desviaciones estándar. La fórmula para determinar el Z-score (o puntuación Z) es la siguiente<sup>173</sup>:

$$Z\text{-SCORE} = \frac{((\text{Valor observado}) - (\text{Valor de la media de la población de referencia para edad y sexo}))}{\text{Desviación estándar de la población de referencia}}$$

El punto de corte utilizado a partir del cual se considera la existencia de la obesidad es de un z-score  $\geq 2$  DE que equivale aproximadamente al percentil 95-97 y los valores  $\geq 1,5$  DE podrían considerarse como sobrepeso<sup>177</sup>. Un IMC z-score de 0 y un IMC en el percentil 50 representan la mediana de la población. Continuar en el mismo IMC z-score o percentil representa una estabilización en el peso relativo a lo largo del tiempo. Tanto el percentil del IMC como el cambio en el IMC z-score informan del cambio a lo largo del tiempo, pero es el IMC z-score

quien da más información, ya que informa de las desviaciones estándares respecto a la mediana de la población.

De acuerdo con Correll, se consideró como aumento de peso clínicamente significativo un aumento en la puntuación del IMC z-score  $\geq 0,5$  puntos y un aumento de peso  $\geq 7\%$  desde el basal<sup>129,130</sup>.

#### **4.3.4 Tratamiento farmacológico y conversión a equivalentes de clorpromacina**

En cada una de las visitas se registró de forma exhaustiva la medicación antipsicótica prescrita al paciente, anotándose, tanto los cambios de antipsicótico como los cambios de dosis. De igual modo se registró toda la medicación concomitante que estuviera recibiendo el paciente (antidepresivos, estimulantes, benzodiazepinas, estabilizantes, y anticolinérgicos).

En el caso de los fármacos antipsicóticos, se empleó la dosis equivalente de clorpromazina para homogeneizar este dato y facilitar las comparaciones de esta variable entre los subgrupos diagnósticos. Para realizar las transformaciones de las cantidades prescritas a dosis equivalentes de clorpromacina, se utilizaron los baremos de conversión propuestos por Andreasen y colaboradores<sup>178</sup>. Las equivalencias se resumen en la tabla 5.

**Tabla 5. Equivalencias de medicación antipsicótica en dosis de Clorpromazina**

Antipsicóticos	Dosis mg	Dosis Equivalente de Clorpromazina
<b>Primera Generación</b>		
Clorpromazina	1 mg	1 mg
Flufenazina	1 mg	56,82 mg
Haloperidol	1 mg	54,35 mg
Tioridazina	1 mg	1,15 mg
Pimozida	1 mg	66,67 mg
<b>Segunda Generación</b>		
Quetiapina	1 mg	0,7 mg
Risperidona	1 mg	75,76 mg
Olanzapina	1 mg	21,05 mg
Aripiprazol	1 mg	15,58 mg
Clozapina	1 mg	0,93 mg
Ziprasidona	1 mg	1,98 mg

La transformación de la medicación antipsicótica en estas unidades de medida estándar (dosis equivalente de clorpromazina) es un procedimiento aceptado, reconocido y de amplio uso en investigación<sup>178,179</sup>, que nos permite homogeneizar esta variable y realizar el análisis relativo a la contribución o influencia de la misma en el desarrollo de SM y alteraciones metabólicas de los pacientes medicados.

De todos los pacientes se registró la dosis diaria de los antipsicóticos en cada visita y posteriormente se calcularon las dosis acumuladas durante el periodo transcurrido entre una visita y otra (dosis multiplicado por los días de exposición).

A parte de los equivalentes de clorpromacina, también se calculó la dosis media de cada antipsicótico recibida entre intervalos de visitas; así la dosis media de antipsicótico recibida desde la visita basal hasta la visita de los 3 meses se calculó sumando las dosis/día recibida en la visita basal, un mes y 3 meses y dividiendo este valor entre 3. De igual forma, la dosis media de antipsicótico recibida desde la visita basal hasta la visita de los 6 meses se calculó sumando las dosis/día recibida en la visita basal, 1, 3 y 6 meses y dividiendo este valor entre 4.

La adherencia al tratamiento antipsicótico se determinó en el 30,10 % (n=84) de los pacientes utilizando Cromatografía Líquida de Alta Resolución (High

Performance Liquid Chromatography: HPLC) (*Alliance 2695*) en el HGUGM y en el Hospital Clinic de Barcelona. El resto de centros se basaron en el criterio de los psiquiatras al no disponer de dicha técnica. Los criterios de continuación en el estudio fueron que los pacientes tuvieran una adecuada adherencia al tratamiento y que estuvieran tomando antipsicóticos durante un periodo de 6 meses.

El registro del consumo de tóxicos se realizó a través de una entrevista diseñada para el estudio, en la que se preguntaba al paciente sus hábitos tóxicos con respecto al tabaco, alcohol, cannabis, cocaína, opiáceos, anfetaminas y derivados, dietilamida de ácido lisérgico (LSD), inhalantes y otros (especificando cuáles). En todos los casos se registró si había o no consumo y en caso de que lo hubiera el patrón de consumo del paciente (a diario, fin de semana, ocasional). En el caso del consumo de tabaco se registró también el número de cigarrillos diarios.

#### **4.3.5 Definición de Síndrome Metabólico y “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso”**

Para definir el Síndrome Metabólico se consideraron los Criterios de Cook modificados, que clasifica a los niños como afectados de SM si cumplen 3 de los siguientes criterios<sup>129,157</sup>:

1. Triglicéridos  $\geq 110$  mg/dL
2. Colesterol HDL  $\leq 40$  mg/dL.
3. Glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dL.
4. IMC  $\geq$  percentil 95.
5. Tensión arterial mayor al percentil 90 para edad y sexo.

Como criterio para evaluar la obesidad, en vez utilizar el valor de circunferencia de cintura mayor al percentil 90 (propuesto inicialmente por Cook y avalado por otras asociaciones como la Federación Internacional de Diabetes<sup>180</sup>), decidimos seguir las recomendaciones de la Asociación Médica Americana<sup>158</sup> y otros científicos<sup>181</sup>, que recomiendan para valorar la obesidad utilizar como criterio un IMC  $\geq$  al percentil 95 debido a la dificultad de obtener mediciones precisas de la

circunferencia de cintura en niños y por la variabilidad de los puntos de corte establecidos dependientes de la edad y sexo.

Por otra parte se definió "En situación de riesgo de sufrir un evento adverso" como la presencia de un IMC mayor al percentil 95 o un IMC mayor al percentil 85 y la presencia de una de las alteraciones relacionadas con la obesidad como pueden ser hipertensión, dislipidemia o hiperglucemia<sup>103,113,129,130</sup>. Estos criterios se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 6. Criterios para definir "En situación de riesgo de sufrir un evento adverso"**

---

Los pacientes fueron considerados "En situación de riesgo de sufrir un evento adverso" si al menos cumplían uno de estos dos criterios:

---

(1)  $IMC \geq$  percentil 85 y:

Hipertensión (TA > percentil 90 ajustado por sexo y edad), o

Colesterol en ayunas  $\geq$  200 mg/dL, o

Colesterol LDL > 130 mg/dL, o

Colesterol HDL < 40 mg/dL, o

Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL, o

Hiperglucemia (glucosa en ayunas  $\geq$  100 mg/dL)

(2)  $IMC \geq$  percentil 95

---

Abreviaturas: IMC: Índice de Masa Corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; TA: tensión arterial.

#### 4.4 Análisis estadístico

Se realizaron análisis estadísticos con la muestra total de participantes incluidos en el estudio que disponían de al menos 1 visita tras la visita basal (n= 294), ya que 9 pacientes fueron excluidos del análisis por disponer únicamente de la visita basal. Asimismo se realizaron análisis estadísticos por subgrupos en función del tratamiento antipsicótico recibido (quetiapina, olanzapina y risperidona) con el fin de evaluar el aumento de peso y los cambios metabólicos secundarios a cada antipsicótico. Para este último análisis solo se incluyeron los pacientes que recibieron el mismo antipsicótico durante todo el periodo de estudio. Si un paciente cambiaba de tratamiento antipsicótico o se combinaba con otro, si se le retiraba el tratamiento o si la adherencia no era adecuada esas visitas no fueron incluidas en el análisis por subgrupos de tratamiento.

Los valores basales entre grupos de tratamiento se compararon con una ji-cuadrado o un test exacto de Fisher si las variables eran categóricas y mediante un test de ANOVA para variables continuas.

Se realizaron análisis bivariantes donde se evaluó el cambio en las variables en las distintas visitas y para los distintos grupos de tratamiento (tanto en los pacientes y controles como en los 3 subgrupos de tratamiento). Para realizar las comparaciones intratratamiento en los 3 subgrupos de tratamiento (olanzapina, quetiapina y risperidona) se utilizó el Wilcoxon signed-rank test para muestras relacionadas. Para realizar las comparaciones en las variables cuantitativas entre pacientes y controles se utilizó el Wilcoxon Rank sum test para 2 muestras independientes. Las comparaciones en las variables cuantitativas entre los 3 subgrupos de tratamiento se realizaron mediante el test de Kruskal-Wallis y para las variables categóricas el Wilcoxon signed-ranked test para muestras relacionadas.

La comparación de las proporciones entre variables cualitativas se ha realizado mediante el estadístico del ji-cuadrado con la corrección de Fisher cuando las frecuencias esperadas eran menores de 5.

Para evaluar el efecto del estado psicótico en los cambios del IMC z-score los pacientes se dicotomizaron en psicóticos y no psicóticos.

Para realizar las correlaciones entre la dosis de antipsicótico y el aumento de peso se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Para analizar estudios de datos longitudinales, los métodos estadísticos más adecuados son los mixed models o el análisis de la covarianza (ANCOVA) debido a que en los estudios naturalísticos existe dificultad para que los pacientes completen todas las visitas. En el mixed model, cada paciente contribuye con las variables que tiene cumplimentadas, lo que nos permite no perder datos aunque el paciente no haya completado todas las visitas ni tenga todas las variables con sus datos.

Los cambios en las variables antropométricas, metabólicas y tensión arterial se analizaron en cada grupo de tratamiento utilizando un modelo lineal de efectos mixtos para datos longitudinales (PROC MIXED). Los valores basales se incluyeron en el modelo como una variable continua, mientras que el grupo de tratamiento y las visitas (basal, 3 y 6 meses) se consideraron categóricas. El modelo también incluyó como variables independientes la puntuación basal de cada variable estudiada, tratamiento, edad, sexo, antidepresivos, estabilizadores del ánimo y equivalentes de clorpromazina. Se utilizó un modelo de matriz de covarianzas sin estructura y los pacientes como efectos aleatorios. Los resultados incluyen medias ajustados por mínimos cuadrados e intervalos de confianza al 95%.

Los test estadísticos se realizaron a dos colas, y un valor de  $p \leq 0,05$  Para estos análisis se usó el paquete estadístico SAS version 9.3.

## **5.- RESULTADOS**

---



## 5. RESULTADOS

### 5.1 Características de la muestra

303 sujetos cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. La muestra final analizada estaba constituida por 279 pacientes y 15 controles. De los 279 pacientes, 178 continuaron hasta la visita de 6 meses, mientras que en la visita de 1 mes y 3 meses 237 y 227 pacientes fueron evaluables respectivamente. De los controles, 15 completaron las visitas de 1 y 3 meses, mientras que 13 completaron la visita de 6 meses.

**Tabla 7: Centros de reclutamiento de pacientes y controles del estudio.**

HOSPITAL	PACIENTES	CONTROLES
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	137	15
Hospital Universitario Clínic de Barcelona	75	
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús	32	
Hospital Maternoinfantil Universitario San Juan de Dios	44	
TOTAL	288	15

Los antipsicóticos más frecuentemente prescritos a nivel basal fueron quetiapina, olanzapina y risperidona. Otros antipsicóticos prescritos a nivel basal fueron: haloperidol (n=3), aripiprazol (n=2), clorpromazina (n=1) y pimozida (n=1). El subgrupo de pacientes que recibió el mismo antipsicótico durante todo el estudio estaba comprendido por 248 (88,88 %) pacientes, de los cuales 157 (63,31 %) recibió risperidona, 44 (17,74 %) olanzapina y 47 (18,95 %) quetiapina.

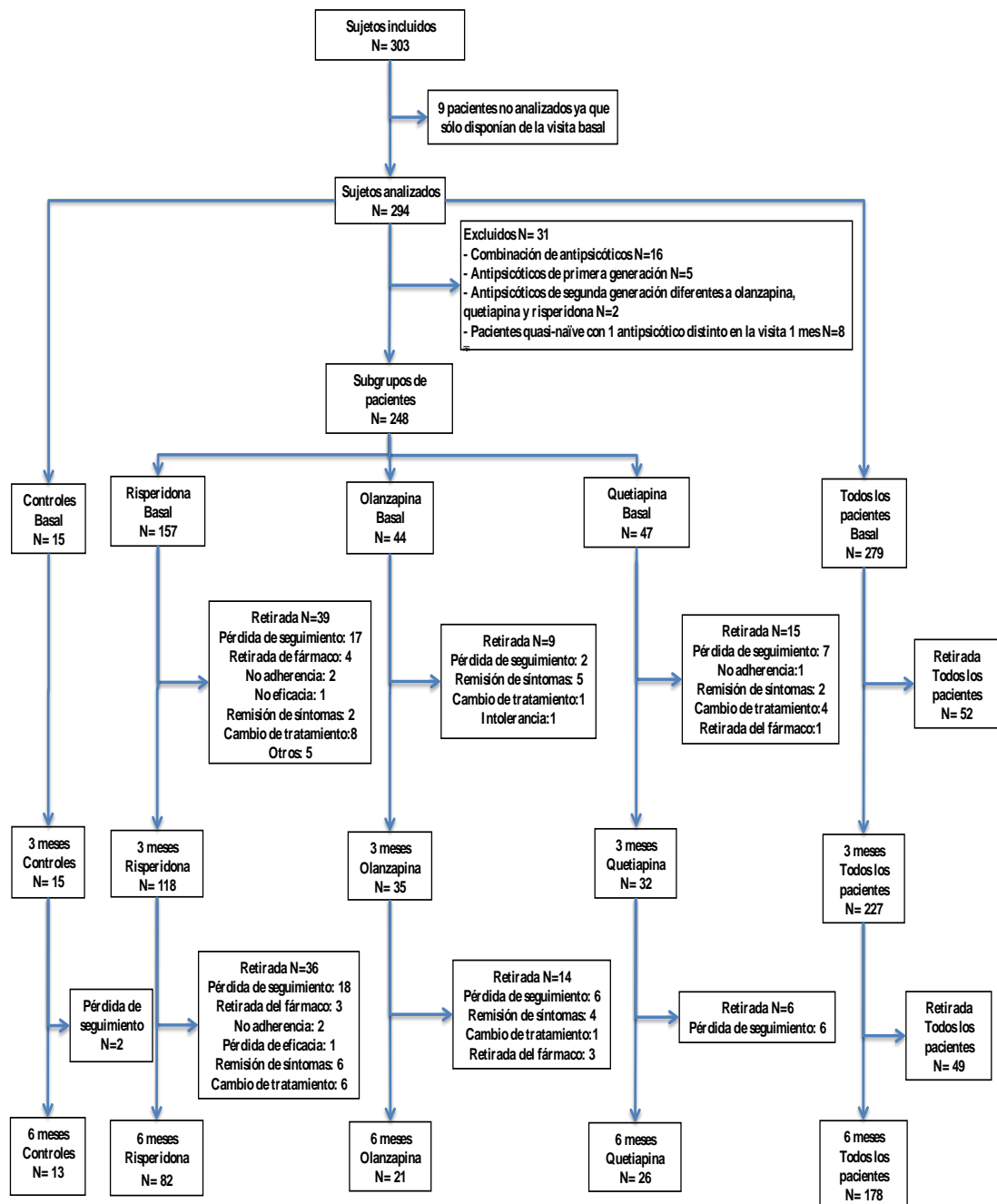
En la visita basal, 200 (72 %) estaban ingresados en una unidad de psiquiatría infantil hospitalaria y 79 (28 %) eran atendidos por consultas externas. Los motivos de retirada del estudio para todos los participantes se muestran en la figura 8.

El porcentaje de pacientes que no continuaron el estudio por distintos motivos desde el inicio hasta la última visita a los 6 meses es del 47,7 % (N=75) para el grupo de risperidona, del 52,3 % (N=23) para el grupo de olanzapina y del 44,68 % (N=21) para el grupo de quetiapina y en el conjunto de todos los pacientes, no llegaron a la visita de 6 meses 101 pacientes (36,20 %), de los 279 que disponen de al menos dos visitas (9 pacientes únicamente disponían de la visita basal).

En concreto, en el grupo de risperidona de los 75 pacientes que no continuaron hasta la visita de 6 meses, 35 (46,32 %) fueron debidas a pérdidas de seguimiento y 4 debidas a una falta de adherencia al tratamiento y que fueron excluidos en el análisis de resultados posterior (3 de esos pacientes presentaban concentraciones plasmáticas que reflejaban la no adherencia).

En el grupo de olanzapina, 7 pacientes de los 23 que no continuaron hasta la visita de 6 meses, (un 30 %) fueron pérdidas de seguimiento mientras que en el grupo de quetiapina el porcentaje debido a la pérdida de seguimiento respecto a los que no continuaron hasta la visita de 6 meses fue de un 61 % (n=13). En este grupo se retiró a un paciente en el análisis posterior de resultados por falta de adherencia al tratamiento, valorado por el psiquiatra responsable.

Figura 8. Diagrama de participantes



## 5.1.1 Características sociodemográficas

### 5.1.1.1 De todos los pacientes y los controles

La edad media (DE) de todos los pacientes fue de 14,6 (2,88) años, y el 61,29% de los mismos eran de sexo masculino. En la visita basal 126 pacientes (45,16%) eran naïve a antipsicóticos, mientras que 153 eran quasi-naïve. La media (DE) de días que los pacientes quasi-naïve habían estado expuestos a antipsicóticos antes de su inclusión en el estudio fue de 9,98 (7,26) días.

Respecto a las características demográficas de la muestra, no se observaron diferencias significativas entre todos los pacientes y los controles, excepto que ningún sujeto del grupo control tenía menos de 7 años (rango 7-17 años), a pesar de que la media de edad no fue estadísticamente significativa respecto a los controles; había menos fumadores en el grupo de los controles ( $p=0,016$ ) y un menor porcentaje de controles eran caucásicos ( $p=0,008$ ).

### 5.1.1.2 De los subgrupos de tratamiento

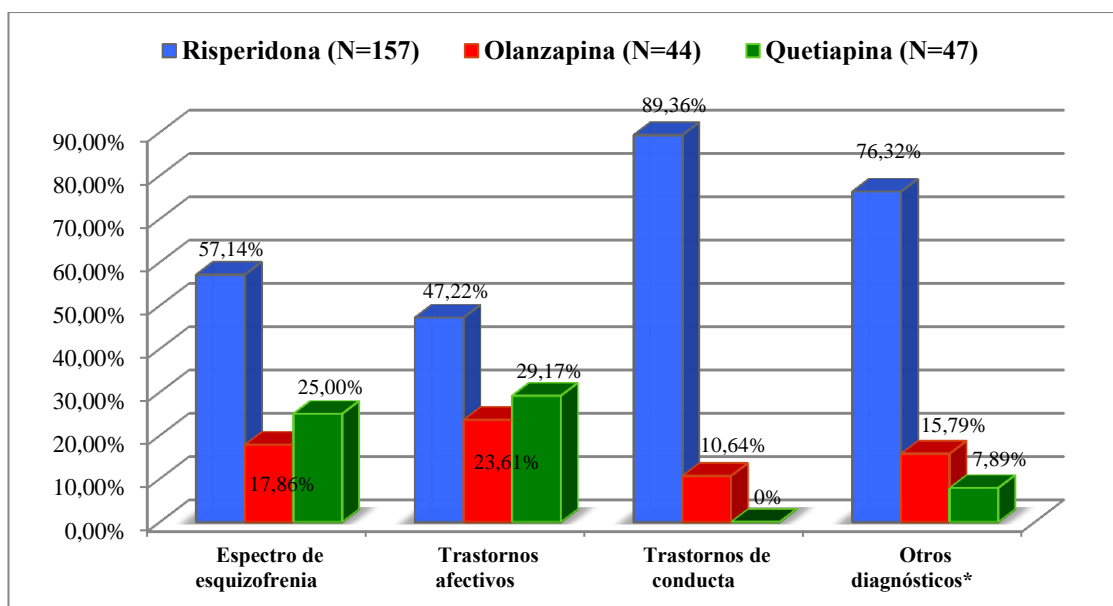
Las características demográficas basales de los 3 subgrupos de tratamiento fueron similares, con varias excepciones que se evaluaron mediante un análisis post-hoc: el grupo de risperidona incluyó pacientes más jóvenes en comparación con los grupos de olanzapina ( $p=0,041$ ) y quetiapina ( $p=0,001$ ). En este sentido, el rango de edad de los pacientes tratados con risperidona fue de 4 a 17 años, mientras que el rango de edad de olanzapina y quetiapina fue de 10 a 17 años.

Por otra parte menor número de pacientes en el grupo de risperidona (8,92 %) presentaban una historia con tratamiento antidepresivo que el grupo de olanzapina (31,82 %) (risperidona-olanzapina  $p=0,0003$ ) y quetiapina (23,91 %) (risperidona-quetiapina  $p=0,006$ ).

El porcentaje de pacientes naïve en el grupo de olanzapina fue menor (31,82 %) comparado con el grupo de risperidona (50,96 %) y quetiapina (51,06 %) ( $p<0,0001$ ).

Las diferencias en cuanto a diagnósticos clínicos se presentaron entre el grupo de risperidona y el grupo de quetiapina ( $p < 0,0001$ ). El 89,36 % ( $n=42$ ) de los pacientes con trastornos de conducta recibió risperidona, mientras que ningún paciente con trastorno de conducta recibió quetiapina.

Figura 9. Distribución por diagnóstico de los subgrupos de tratamiento



1. **Trastornos del espectro de la esquizofrenia** incluye psicosis no especificada, psicosis breve/trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo.

2. **Trastornos afectivos** incluye trastorno bipolar, trastorno afectivo depresivo sin síntomas psicóticos, depresión con síntomas psicóticos.

3. **Trastornos de conducta** incluye trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos de conducta.

4. **Otros diagnósticos:** Trastorno por tics (risperidona  $n=10$ ), trastorno generalizado del desarrollo (risperidona  $n=7$ ; olanzapina  $n=1$ ), trastornos adaptativos (risperidona  $n=6$ ; olanzapina  $n=2$ ; quetiapina  $n=2$ ), abuso de sustancias (risperidona  $n=5$ ; olanzapina  $n=1$ ) y trastorno obsesivo-compulsivo (risperidona  $n=1$ ; olanzapina  $n=2$ ; quetiapina  $n=1$ ).

**Comparaciones post-hoc:** risperidona-olanzapina  $p = 0,046$ ; risperidona-quetiapina  $p < 0,0001$ ; olanzapina-quetiapina  $p = 0,060$ .

Tabla 8. Características sociodemográficas de la muestra

Características	Controles (N=15)	Pacientes (N=279)	Diferencias entre todos los pacientes y controles (p)	Risperidona (N=157)	Olanzapina (N=44)	Quetiapina (N=47)	Diferencias entre los subgrupos de tratamiento (p)
Sexo, masculino N (%)	10 (66,67)	171 (61,29)	0,677	101 (64,33)	28 (63,64)	25 (53,19)	0,375
Edad, (años)							
Media (DE)	14,40 (2,82)	14,59 (2,88)	0,799	14,03 (3,25)	15,36 (1,81)	15,74 (1,63)	< ,0001
Rango	7-17	4-17		4-17	10-17	10-17	
Raza, Caucásica, N (%)	10 (66,67)	245 (87,81)	0,008	133 (84,71)	41 (93,18)	42 (89,36)	0,529
Lista de diagnósticos (DSM-IV), N (%)							
Espectro de esquizofrenia		107 (39,34)		48 (31,37)	15 (34,88)	21 (46,67)	< ,0001
Trastornos afectivos		77 (28,31)		34 (22,22)	17 (39,53)	21 (46,67)	
Trastornos de conducta		47 (17,28)		42 (27,45)	5 (11,63)	0 (0)	
Otros diagnósticos*		41 (15,07)		29 (18,95)	6 (13,95)	3 (6,67)	
Presencia de al menos un síntoma psicótico		144 (51,61)		67 (42,68)	24 (54,55)	26 (55,32)	0,175
Pacientes naïve, N (%)		126 (45,16)		80 (50,96)	14 (31,82)	24 (51,06)	< ,0001
Días de exposición previos en pacientes quasi-naïve**							
Media (DE)		9,98 (7,26)		9,67 (7,22)	10,37 (6,18)	9,38 (6,63)	0,993
Rango		1-29,1		1-27,9	1-22,0	1-23,1	
Dosis acumulada de antipsicótico, media (DE), (mg/día) (dosis equivalentes de clorpromacina)		118,43 (172,43)		91,50 (140,44)	143,52 (137,77)	78,00 (133,92)	0,941
Estado nutricional N (%)							
Desnutrido (IMC < percentil 5)	1 (6,67)	3 (1,08)	0,190	0 (0)	0 (0)	2 (4,26)	0,013
Normal (IMC ≥ percentil 5-< 85)	12 (80)	235 (84,53)	0,713	129 (82,17)	41 (87,23)	39 (90,70)	0,334
Sobrepeso (IMC ≥ percentil 85-< 95)	0 (0)	26 (9,35)	0,377	19 (12,10)	2 (4,65)	3 (6,38)	0,238
Obeso (IMC ≥ percentil 95)	2 (13,33)	14 (5,04)	0,193	9 (5,73)	2 (4,65)	1 (2,13)	0,600
Tratamiento concomitante, N (%)							
Antidepresivos		41 (14,70)		14 (8,92)	14 (31,82)	11 (23,91)	0,0003
Benzodiazepinas		77 (27,60)		40 (25,48)	18 (40,91)	12 (26,09)	0,124
Estabilizantes del ánimo		35 (12,54)		19 (12,10)	7 (15,91)	7 (15,22)	0,741
Uso de tóxicos, N (%)							
Tabaco	1 (6,67)	98 (37,26)	0,016	57 (36,31)	13 (37,14)	14 (35,00)	0,980
Alcohol	7 (46,67)	85 (30,58)	0,191	46 (29,30)	12 (27,91)	14 (29,80)	0,978
Cannabis	5 (33,3)	95 (34,17)	0,946	50 (32,05)	13 (29,55)	21 (44,68)	0,218

Abreviaturas: IMC: Índice de Masa Corporal; DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (cuarta edición)

\***Otros diagnósticos:** Trastorno por tics (risperidona N=10), trastorno generalizado del desarrollo (risperidona N=7; olanzapina N=1), trastornos adaptativos (risperidona N=6; olanzapina N=2; quetiapina N=2), abuso de sustancias (risperidona N=5; olanzapina N=1) y trastorno obsesivo-compulsivo (risperidona N=1; olanzapina N=2; quetiapina N=1).

\*\***Quasi-naïve:** pacientes previamente expuestos durante menos de 30 días a antipsicóticos.

Test estadístico: variables continuas: ANOVA; variables categóricas: chi-cuadrado o Fisher si procedía.

### 5.1.2 Características metabólicas

En lo referente a las características metabólicas y cardiovasculares basales no hubo diferencias significativas entre los controles y todos los pacientes a nivel basal (tabla 9).

Así mismo tampoco hubo casi diferencias en estas variables entre los 3 subgrupos de tratamiento. A nivel basal no hubo diferencias en cuanto al peso ni al IMC entre los 3 subgrupos. Sin embargo, sí se observó una diferencia en cuanto a la media del IMC z-score que, siendo negativo para los 3 grupos de tratamiento, fue menos negativo para risperidona [-0,019 (DE=1,25)] comparado con quetiapina [-0,406 (DE=1,06)] y olanzapina [-0,36 (DE=1,08)] ( $p=0,027$ ). Si el valor del z-score es negativo, implica que los niños presentaban valores más bajos que la mediana de referencia (percentil 50) para su edad y sexo. Otra diferencia a nivel basal entre los 3 subgrupos fue que los niveles de glucosa y colesterol LDL fueron mayores en el grupo de risperidona en comparación con los otros dos grupos (tabla 9).

**Tabla 9. Características basales antropométricas y metabólicas de la muestra**

Características	Controles (N=15)	Pacientes (N=279)	Diferencias entre todos los pacientes y controles (p)	Risperidona (N=157)	Olanzapina (N=44)	Quetiapina (N=47)	Diferencias entre grupos de tratamiento (p)
Peso (kg)	54,76 (15,07)	54,48 (14,34)	0,941	53,91 (16,12)	54,57 (13,06)	56,41 (10,55)	0,318
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21,04 (4,14)	20,47 (3,51)	0,546	20,71 (3,65)	20,02 (3,48)	20,23 (3,12)	0,288
IMC z-score	0,11 (0,93)	- 0,14 (1,18)	0,404	- 0,02 (1,25)	- 0,36 (1,08)	- 0,40 (1,05)	0,027
Circunferencia de cintura (cm)	73,06 (12,14)	74,36 (10,45)	0,645	74,30 (11,84)	72,70 (7,78)	73,41 (8,03)	0,509
TAD (mm Hg)	66,46 (8,78)	65,43 (11,97)	0,742	64,65 (13,48)	66,75 (11,17)	64,53 (8,54)	0,843
TAS (mm Hg)	121,80 (19,22)	114,44 (16,21)	0,091	112,44 (17,30)	115,60 (14,86)	115,37 (12,04)	0,206
Glucosa (mg/dL)	79,66 (8,65)	82,23 (10,73)	0,364	83,24 (10,92)	81,50 (10,41)	79,33 (9,27)	0,023
Colesterol total (mg/dL)	144,60 (34,52)	151,54 (29,41)	0,378	154,50 (30,86)	150,50 (26,89)	145,22 (25,26)	0,054
Colesterol HDL (mg/dL)	58,20 (12,06)	51,91 (12,83)	0,065	52,30 (13,45)	53,01 (15,01)	51,00 (9,32)	0,665
Colesterol LDL (mg/dL)	74,73 (24,70)	85,40 (24,48)	0,102	88,16 (24,35)	83,2 (24,22)	79,69 (23,76)	0,033
Triglicéridos (mg/dL)	58,40 (23,15)	72,44 (38,83)	0,167	69,39 (41,36)	75,97 (26,91)	75,03 (34,42)	0,285

Nota: los resultados se presentan mediante la media (desviación estándar).

Abreviaturas: IMC: Índice de Masa Corporal; HDL: High-density lipoprotein (lipoproteína de alta densidad); LDL: low-density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad); TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica.

Test estadístico: ANOVA.

## **5.2 Evolución a lo largo del estudio de las medias de las variables metabólicas y antropométricas**

En la tabla 10 se muestra la evolución de las medias con su desviación estándar de las variables antropométricas y metabólicas del grupo de todos los pacientes y los controles así como para los subgrupos de tratamiento.

En relación a las medias de las variables metabólicas y antropométricas de los pacientes y los controles, se observa que para el grupo de todos los pacientes (N=279) todas las variables evaluadas excepto el colesterol HDL, van aumentando progresivamente en cada visita y este aumento es estadísticamente significativo.

Para el grupo de los controles, ninguna de las variables evaluadas presenta aumentos con significación estadística.

Para los subgrupos de olanzapina y risperidona, la media del aumento de peso desde el nivel basal hasta la visita 6 meses es estadísticamente significativo. En cambio, las medias de aumento de peso de los pacientes en el grupo de quetiapina van aumentando durante los 3 primeros meses, pero la media de peso obtenida a los 6 meses es similar a la obtenida a los 3 meses. No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la evolución de las medias en el peso del subgrupo de quetiapina desde el nivel basal hasta los 6 meses ( $p=0,058$ ). Al igual que sucede con el peso, la circunferencia de cintura en el grupo de quetiapina presenta la misma evolución, cuya media a los 6 meses (75,1 cm) disminuye respecto a la observada a los 3 meses (81,8 cm) ( $p=0,172$ ). Sin embargo, el aumento en el IMC e IMC z-score también es significativo para todos los subgrupos tratados con antipsicóticos, incluyendo el subgrupo de quetiapina.

Tras 6 meses de tratamiento las medias de todos los parámetros analíticos excepto el HDL colesterol aumentan significativamente en el grupo de olanzapina,

mientras que únicamente los triglicéridos aumentan significativamente en el grupo de risperidona ( $p=0,014$ ). Ningún parámetro analítico resultó ser significativo para el grupo de quetiapina. Respecto a las medias (DE) de variables analíticas en los subgrupos cuyo cambio a lo largo del estudio no ha resultado significativo, se observa una tendencia a aumentar sus valores durante los 3 primeros meses, para a continuación disminuir o estabilizarse desde los 3 a los 6 meses.

El HDL colesterol, que es el colesterol protector, no sufre modificaciones a lo largo de las visitas en ninguno de los subgrupos de tratamiento.

Los resultados observados en la evaluación de la evolución de las medias a lo largo del estudio indican que la olanzapina presenta el mayor riesgo de alteraciones metabólicas, ya que la glucosa, el colesterol total, el LDL colesterol y los triglicéridos aumentan significativamente con este fármaco.

Tabla 10. Evolución a lo largo del estudio de las medias (DE) de las variables antropométricas y metabólicas por visita

	N	Peso (Kg)	N	Equivalentes Clorpromazina (mg)	N	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	N	IMC z-score	N	CC (cm)	N	Glucosa (mg/dL)	N	Colesterol total (mg/dL)	N	Colesterol HDL (mg/dL)	N	Colesterol LDL (mg/dL)	N	TG (mg/dL)	
<b>Pacientes</b>																					
Basal	279	54,48 (14,34)	278	118,43 (172,13)	278	20,47 (3,51)	278	-0,14 (1,18)	207	74,36 (10,45)	275	82,23 (10,73)	268	151,54 (29,41)	258	51,91 (12,83)	255	85,40 (24,48)	270	72,44 (38,83)	
1 mes	237	57,12 (15,90)	208	220,11 (190,84)	236	21,47 (3,55)	236	0,14 (1,16)	205	77,25 (10,54)											
3 meses	227	60,65 (16,15)	227	218,84 (169,34)	227	22,59 (3,80)	227	0,49 (1,19)	196	80,70 (12,77)	201	85,13 (14,78)	206	162,74 (30,78)	201	54,42 (22,74)	200	93,35 (26,55)	203	80,54 (43,12)	
6 meses	178	62,72 (17,88)	178	202,89 (168,1)	178	23,19 (4,20)	178	0,67 (1,30)	146	80,80 (14,30)	162	84,19 (11,28)	163	155,20 (35,53)	159	50,68 (19,06)	159	90,81 (45,74)	163	93,05 (75,48)	
p		<,0001		<,0001		<,0001		<,0001		<,0001		0,028		0,023		0,974		0,024		0,0001	
<b>Controles</b>																					
Basal	15	54,76 (15,07)			15	21,04 (4,14)	15	0,11 (0,93)	15	73,06 (12,14)	15	79,66 (8,65)	15	144,60 (34,52)	15	58,20 (12,06)	15	74,73 (24,7)	15	58,40 (23,15)	
1 mes	15	55,26 (15,07)			15	21,42 (3,79)	15	0,18 (0,86)	15	73,60 (11,00)											
3 meses	15	55,87 (15,05)			15	21,45 (3,97)	15	0,23 (0,89)	15	74,13 (9,81)	14	80,71 (6,20)	14	147,07 (35,38)	14	55,50 (11,40)	14	77,50 (29,13)	14	71,85 (34,75)	
6 meses	13	57,48 (11,12)			13	21,80 (3,28)	13	0,28 (0,76)	12	75,58 (8,37)	13	81,92 (8,17)	13	147,00 (39,33)	13	59,23 (12,08)	13	76,15 (29,35)	13	59,00 (21,70)	
p		0,608				0,609		0,594		0,532		0,391		0,851		0,911		0,892		0,667	
<b>RIS</b>																					
Basal	157	53,91 (16,12)	157	91,50 (140,44)	156	20,71 (3,65)	156	-0,02 (1,25)	126	74,30 (11,84)	155	83,24 (10,92)	152	154,5 (30,86)	147	52,30 (13,45)	146	88,16 (24,35)	153	69,39 (41,36)	
1 mes	111	56,44 (18,66)	93	191,92 (178,6)	111	21,78 (4,06)	111	0,39 (1,26)	98	77,45 (12,27)											
3 meses	118	58,34 (18,82)	118	191,25 (154,81)	118	22,39 (4,19)	118	0,57 (1,30)	108	79,63 (12,46)	104	86,81 (16,56)	104	162,09 (28,18)	101	55,17 (16,00)	101	91,28 (24,75)	103	76,25 (42,17)	
6 meses	82	60,40 (21,90)	82	200,00 (336,66)	82	22,96 (4,71)	82	0,74 (1,41)	75	80,07 (14,61)	73	85,47 (12,45)	72	154,83 (31,80)	71	53,33 (23,93)	70	86,54 (26,68)	73	87,67 (69,34)	
p		0,0055		<,0001		<,0001		<,0001		0,0003		0,073		0,378		0,392		0,960		0,013	
<b>OLZ</b>																					
Basal	44	54,57 (13,06)	44	143,52 (137,77)	44	20,02 (3,48)	44	-0,36 (1,08)	24	72,70 (7,78)	44	81,50 (10,41)	41	150,48 (26,89)	49	53,01 (15,00)	38	83,18 (24,22)	42	75,97 (26,91)	
1 mes	22	57,36 (10,96)	20	213,13 (136,02)	22	20,88 (3,18)	22	-0,16 (0,79)	18	74,82 (7,81)											
3 meses	35	64,04 (11,83)	35	221,02 (136,15)	34	23,19 (3,74)	34	0,53 (1,03)	23	80,40 (9,25)	34	85,54 (9,89)	34	168,11 (38,14)	33	62,55 (45,76)	32	95,22 (30,55)	33	95,12 (50,25)	
6 meses	21	67,90 (15,66)	21	200,47 (155,77)	21	24,75 (4,35)	21	1,00 (1,15)	10	84,50 (13,70)	20	86,05 (10,33)	20	169,70 (42,68)	19	51,32 (15,43)	20	124,27 (101,57)	19	103,75 (57,65)	
p		<,0001		0,0389		<,0001		<,0001		0,0002		0,046		0,015		0,663		0,013		0,011	
<b>QTP</b>																					
Basal	47	56,41 (10,55)	46	78,00 (133,92)	47	20,23 (3,12)	47	-0,41 (1,06)	31	73,41 (8,03)	47	79,33 (9,27)	43	145,21 (25,26)	43	51 (9,32)	43	79,70 (23,76)	43	75,03 (34,42)	
1 mes	23	58,95 (12,00)	14	190,03 (175,07)	22	20,96 (2,73)	22	-0,09 (0,78)	20	74,62 (7,44)											
3 meses	32	61,30 (11,54)	32	233,07 (195,22)	32	21,92 (2,97)	32	0,11 (0,92)	24	81,83 (19,60)	29	77,17 (12)	30	160,00 (33,36)	30	52,00 (9,44)	30	91,73 (28,33)	31	78,85 (38,83)	
6 meses	25	60,66 (11,98)	26	220,12 (208,28)	25	21,60 (2,82)	25	0,092 (0,74)	17	75,12 (9,82)	25	77,62 (7,07)	25	152,80 (26,91)	23	52,7 (9,6)	23	82,13 (18,75)	25	77,24 (37,35)	
p		0,058		<,0001		0,015		0,009		0,172		0,358		0,095		0,472		0,281		0,715	

Abreviaturas: IMC: Índice de Masa Corporal; CC: Circunferencia de cintura; HDL: High-density lipoprotein; lipoproteína de alta densidad; LDL: low-density lipoprotein. Lipoproteína de baja densidad; QTP: quetiapina; OLZ: olanzapina; RIS: risperidona; TG: triglicéridos.  
Test Estadístico: ANOVA. P valor para la diferencia de medias entre visitas

### 5.3 Cambios antropométricos y metabólicos entre las diferentes visitas en los pacientes y los controles.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo total de pacientes y los controles en las medias de las diferencias de las variables antropométricas (peso, IMC e IMC z-score) entre las visitas basal-1 mes, 1 mes-3 meses, basal-3 meses y basal-6 meses, pero no entre la visita de 3 a 6 meses (ver tabla 11).

La media (DE) del aumento de peso en el grupo total de pacientes tras la visita de 1 mes, 3 y 6 meses fue respectivamente 3,06 (3,01) kg, 6,00 (4,43) kg y 7,90 (6,12) kg. En comparación el grupo control de 15 pacientes durante el mismo periodo de tiempo experimentaron una media (DE) de aumento de peso de 0,5 (1,24) Kg, 1,10 (1,41) y 2,24 (2,99) Kg.

Respecto al aumento en el IMC z-score, el grupo de los controles aumenta su IMC z-score una media de 0,12 (0,21) durante los 3 primeros meses de tratamiento, mientras que el grupo total de pacientes aumenta una media (DE) de 0,56 (0,49), lo que significa que tras los 3 primeros meses, los pacientes ya presentan un aumento de peso clínicamente significativo (figura 10).

Figura 10. Media del incremento entre visitas del IMC z-score de los pacientes y controles

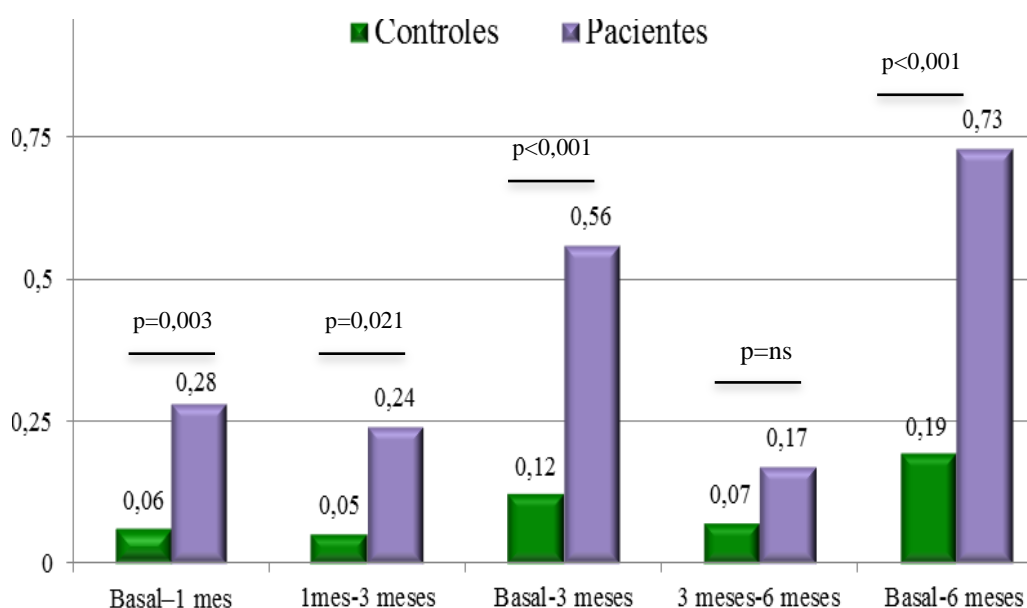


Tabla 11. Diferencias en variables antropométricas entre visitas en los pacientes y controles

	N	Δ Basal- 1 m	p inter grupos	N	Δ 1 m- 3 m	p inter grupos	N	Δ Basal- 3 m	p inter grupos	N	Δ 3 m- 6 m	p inter grupos	N	Δ Basal- 6 m	p inter grupos
<b>Peso (kg)</b>															
Controles	15	0,50 (1,24)	0,0001	15	0,60 (0,94)	0,002	15	1,10 (1,41)	<,001	13	1,10 (2,08)	0,225	13	2,24 (2,99)	<,001
Pacientes	234	3,06 (3,01)		193	2,58 (2,95)		223	6,00 (4,43)		168	2,02 (3,29)		174	7,90 (6,12)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>															
Controles	15	0,37 (0,91)	0,008	15	0,03 (0,95)	0,015	15	0,40 (0,73)	<,001	13	0,30 (0,92)	0,314	13	0,72 (1,25)	<,001
Pacientes	234	1,05 (1,25)		193	0,84 (1,16)		223	2,02 (1,73)		168	0,63 (1,23)		174	2,59 (2,25)	
<b>IMC z-score</b>															
Controles	15	0,06 (0,16)	0,003	15	0,05 (0,19)	0,021	15	0,12 (0,21)	<,001	13	0,07 (0,26)	0,265	13	0,19 (0,33)	<,001
Pacientes	234	0,28 (0,33)		193	0,24 (0,34)		223	0,56 (0,49)		168	0,17 (0,38)		174	0,73 (0,67)	
Nota: Los resultados se dan como media (desviación estándar)															
Abreviaturas: Δ: aumento; IMC=Índice de masa corporal; m: meses.															
*Test Estadístico: Wilcoxon rank sum test.															

El grupo total de pacientes experimentó un aumento en el porcentaje de pacientes que incrementaron su peso igual o más que un 7 % respecto del valor basal, siendo esta diferencia significativa respecto a los controles durante todo el estudio. En concreto, tras los 6 meses de estudio 127 de 174 pacientes (73 %) experimentaron un aumento del 7 % o mayor de su peso basal. En el grupo de los controles el porcentaje de pacientes que experimentaron este aumento de peso fue de un 15,4 %. Sin embargo, las diferencias respecto a los controles en el porcentaje de pacientes que aumentaron 0,5 puntos o más el valor del IMC z-score, únicamente se observó tras 3 ( $p=0,001$ ) y 6 meses ( $p=0,014$ ) de tratamiento con antipsicóticos, aunque tras el primer mes esta diferencia respecto a los controles se aproxima a la significación estadística ( $p=0,054$ ) (tabla 12).

A lo largo del estudio, el estado nutricional del grupo total de pacientes sufrió variaciones. Al inicio del estudio, el 84,53 % de los pacientes presentaban un estado nutricional normal (IMC percentil  $\geq 5$ - $< 85$ ), pero a los 6 meses de tratamiento este porcentaje disminuyó hasta un 64,41 % ( $p<0,0001$ ). Al mismo tiempo, el porcentaje de pacientes obesos (IMC percentil  $\geq 85$  -  $< 95$ ), aumentó desde un 9,39 % a nivel basal hasta un 16,95 % al final del estudio ( $p=0,074$ ). Por último el porcentaje de pacientes obesos (IMC percentil  $\geq 95$ ) aumentó de un 5,04 % a nivel basal hasta un 18,64 % al final del estudio ( $p<0,0001$ ). Por el contrario no se observó ningún cambio en cuanto al estado nutricional en el grupo de los controles (tabla 13 y figura 11).

**Tabla 12. Aumento de peso clínicamente significativo desde la visita basal de los pacientes y controles**

	N	Controles	N	Pacientes	P <sup>a</sup>
Incremento $\geq 7$ % de peso N (%)					
Basal a 1 mes	15	0 (0)	235	77 (32,77)	0,007
Basal a 3 meses	15	1 (6,67)	223	150 (67,26)	<,001
Basal a 6 meses	13	2 (15,38)	174	127 (73,00)	<,001
Incremento $\geq 0,5$ en IMC z-score N (%)					
Basal a 1 mes	15	0 (0)	235	47 (20,09)	0,054
Basal a 3 meses	15	0 (0)	223	115 (51,60)	<,001
Basal a 6 meses	13	2 (15,38)	174	103 (59,20)	0,002

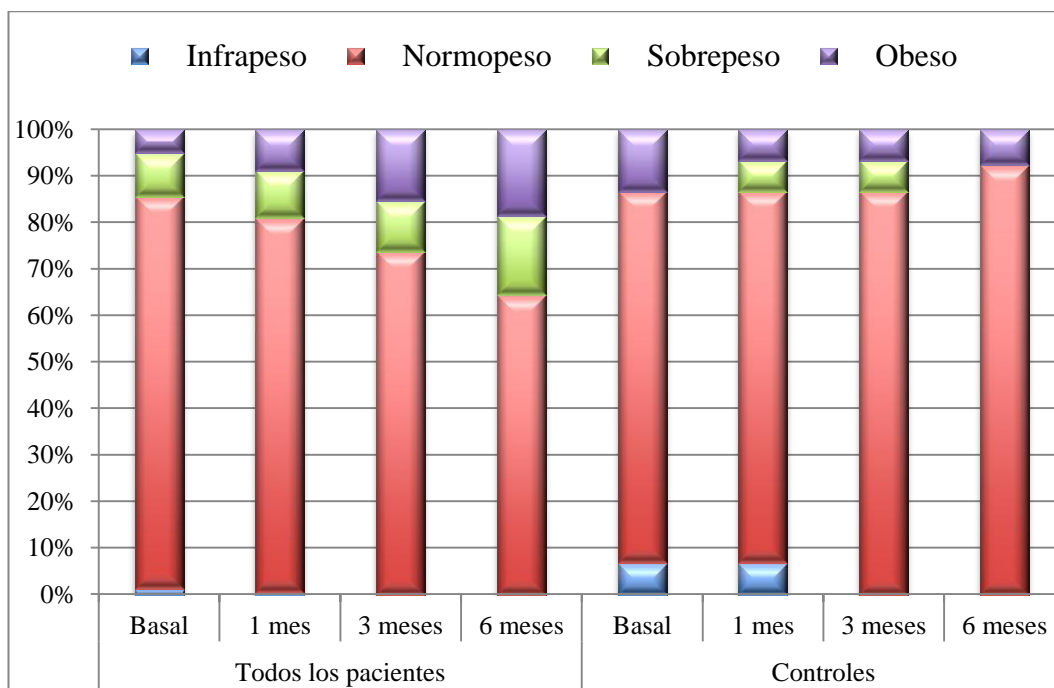
Abreviaturas: IMC: Índice de Masa Corporal  
Test estadístico: Test de Chi-cuadrado o Fisher si procedía.

**Tabla 13. Evolución en el estado nutricional de los pacientes y los controles**

Estado Nutricional N (%)	Estado Nutricional de los pacientes (N = 279)				P
	Basal (N=278)	1 mes (N=236)	3 mes (N=228)	6 meses (N=177)	
Infrapeso	3 (1,08)	1 (0,42)	0 (0)	0 (0)	0,218
Normal	235 (84,53)	190 (80,50)	168 (73,68)	114 (64,41)	<0,001
Sobrepeso	26 (9,35)	24 (10,17)	25 (10,96)	30 (16,95)	0,074
Obeso	14 (5,04)	21 (8,90)	35 (15,35)	33 (18,64)	<0,001
Estado Nutricional N (%)	Estado nutricional de los controles (N = 15)				P
	Basal (N=15)	1 mes (N=15)	3 mes (N=15)	6 meses (N=13)	
Infrapeso	1 (6,67)	1 (6,67)	0 (0)	0 (0)	0,586
Normal	12 (80,00)	12 (80)	13 (86,67)	12 (92,31)	0,771
Sobrepeso	0 (0)	1 (6,67)	1 (6,67)	0 (0)	0,568
Obeso	2 (13,33)	1 (6,67)	1 (6,67)	1 (7,69)	0,900

Infrapeso: (IMC < percentil 5); Normal (IMC  $\geq$  percentil 5-< 85); Sobrepeso (IMC  $\geq$  percentil 85-< 95); Obeso (IMC  $\geq$  percentil 95)  
Test Estadístico: Chi-cuadrado o test de Fisher si procede.

Figura 11. Evolución del estado nutricional de los pacientes y controles.



Las diferencias entre el grupo total de pacientes y los controles respecto a los cambios entre las visitas de las variables analíticas como la glucemia y el perfil lipídico solo se observaron para el colesterol HDL en la visita de 3 a 6 meses. En este periodo el grupo de los controles aumenta el colesterol protector una media (DE) de 3,15 (9,40) mg/dL, mientras que el grupo total de pacientes disminuye su valor en 1,95 (20,4) mg/dL ( $p=0,033$ ) (tabla 14).

**Tabla 14. Diferencias en variables metabólicas entre las diferentes visitas en los pacientes y controles**

	N	Δ Basal-3 m	p intergrupos	N	Δ 3 m-6 m	p intergrupos	N	Δ Basal-6 m	p intergrupos
Glucosa (mg/dL)									
Controles	15	1,35 (9,84)	0,692	13	1,07 (8,87)	0,575	13	4,07 (6,67)	0,472
Pacientes	195	2,91 (14,79)		139	- 0,18 (12,39)		158	2,88 (11,52)	
Insulina (μUI/mL)									
Controles	15	2,85 (11,37)	0,837	13	0,91 (5,20)	0,692	13	2,08 (5,07)	0,996
Pacientes	137	1,10 (8,19)		97	0,62 (9,4)		108	2,67 (11,5)	
HOMA- IR									
Controles	15	0,60 (2,56)	0,771	13	0,18 (1,06)	0,787	13	0,45 (0,94)	0,732
Pacientes	104	0,34 (1,76)		66	0,02 (1,17)		71	0,33 (2,17)	
Colesterol total (mg/dL)									
Controles	15	4,64 (12,43)	0,431	13	3,15 (26,30)	0,237	13	7,15 (17,31)	0,986
Pacientes	198	10,33 (27,52)		142	- 6,34 (31,81)		159	6,60 (34,85)	
Colesterol HDL (mg/dL)									
Controles	15	- 2,42 (7,59)	0,129	13	3,15 (9,46)	0,033	13	0,61 (6,42)	0,227
Pacientes	187	2,30 (20,29)		136	- 1,95 (20,45)		151	- 0,38 (17,07)	
Colesterol LDL (mg/dL)									
Controles	15	4,78 (11,21)	0,731	13	1,07 (20,75)	0,466	13	5,84 (13,05)	0,941
Pacientes	184	7,86 (23,78)		136	- 0,58 (45,29)		151	7,04 (45,64)	
TG (mg/dL)									
Controles	15	12,78 (21,06)	0,410	13	- 6,07 (21,71)	0,158	13	4,30 (11,49)	0,825
Pacientes	196	5,64 (46,12)		141	11,06 (64,90)		159	20 (69,33)	
TAS (mm Hg)									
Controles	15	- 1,00 (9,71)	0,798	13	0,61 (9,70)	0,947	13	- 0,38 (10,60)	0,825
Pacientes	186	0,39 (17,00)		138	0,09 (15,75)		148	0,43 (18,23)	
TAD (mm Hg)									
Controles	15	1,93 (8,16)	0,346	13	- 1,53 (6,14)	0,160	13	1,30 (5,64)	0,611
Pacientes	186	- 1,00 (12,61)		138	1,50 (10,98)		148	0,50 (12,51)	

Abreviaturas: Δ: aumento; IMC= Índice de masa corporal; LDL=lipoproteínas de baja densidad; HDL=lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: índice HOMA-IR; m: meses; ns: no significativo; TAS=tensión arterial sistólica; TAD=tensión arterial diastólica; TG: triglicéridos.

Test Estadístico: Wilcoxon Rank sum test

#### **5.4 Cambios antropométricos y metabólicos entre las diferentes visitas de los subgrupos de tratamiento**

##### Comparaciones intra-fármaco

Tras 1 mes, 3 y 6 meses el aumento de peso [media (DE)] desde la visita basal para los distintos subgrupos de tratamiento fue de [2,94 (2,98)] kg, [5,32 (4,27)] kg y [7,23 (6,17)] kg con risperidona, [3,48 (3,57)], [8,91 (4,45)] y [11,9 (6,57)] kg con olanzapina y [3,77 (3,15)], [6,06 (4,06)] y [6,44 (5,05)] kg con quetiapina. Los aumentos de peso, IMC e IMC-z-score entre las visitas para cada uno de los fármacos resultaron ser estadísticamente significativas, excepto en el incremento de peso ( $p=0,194$ ), IMC ( $p=0,544$ ) e IMC z-score ( $p=0,578$ ) de la visita 3 a 6 meses en el grupo de quetiapina.

##### Comparaciones entre los distintos fármacos

Se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento para la diferencia de las variables antropométricas (peso, IMC e IMC z-score) en las visitas basal a 3 meses, basal a 6 meses y de 1 a 3 meses, siendo la diferencia en el grupo de olanzapina respecto a los otros dos grupos (análisis post-hoc). Sin embargo no se observaron diferencias en estas variables cuando se compararon los cambios observados desde la visita basal a 1 mes ni tampoco de la visita 3 meses a 6 meses.

**Tabla 15. Diferencias en variables antropométricas entre visitas en los subgrupos de tratamiento**

	N	Δ Basal-1 m	p intragrupos	p intergrupos	N	Δ 1 m-3 m	p intragrupos	p intergrupos
Peso (kg)								
Risperidona	143	2,94 (2,98)	<,001	0,108	109	2,35 (2,75)	<,001	0,007*
Olanzapina	30	3,48 (3,57)	<,001		21	3,90 (2,34)	<,001	
Quetiapina	34	3,77 (3,15)	<,001		23	1,30 (2,79)	0,02	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )								
Risperidona	143	1,01 (1,35)	<,001	0,109	109	0,73 (1,18)	<,001	0,017¶
Olanzapina	30	1,24 (1,33)	<,001		21	1,33 (0,94)	<,001	
Quetiapina	34	1,22 (0,97)	<,001		23	0,45 (0,90)	0,007	
IMC z-score								
Risperidona	143	0,28 (0,35)	<,001	0,399	109	0,22 (0,36)	<,001	0,032§
Olanzapina	30	0,33 (0,38)	<,001		21	0,35 (0,25)	<,001	
Quetiapina	34	0,31 (0,27)	<,001		23	0,11 (0,23)	0,006	

Abreviaturas: Δ: aumento; IMC: Índice de Masa Corporal; m: meses.

Diferencias intra-grupos: Wilcoxon Signed-Rank Test. Diferencias inter-grupos: Kruskal-Wallis.

\*: Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: p=0,011; Risperidona-Quetiapina: p=0,1780; Olanzapina-Quetiapina: p=0,002.

¶: Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: p=0,013; Risperidona-Quetiapina: p=0,402; Olanzapina-Quetiapina: p=0,004.

§: Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: p=0,045; Risperidona-Quetiapina: p=0,254; Olanzapina-Quetiapina: p=0,004.

Tabla 16. Diferencias en variables antropométricas entre visitas en los subgrupos de tratamiento

	N	Δ Basal-3 m	p intra grupos	p inter grupos	N	Δ 3 m-6 m	p intra grupos	p inter grupos	N	Δ Basal-6 m	p intra grupos	p inter grupos
Peso (kg)												
Risperidona	117	5,32 (4,27)	<,001		79	1,95 (3,13)	<,001		81	7,23 (6,17)	<,001	
Olanzapina	32	8,91 (4,45)	<,001	<,001**	20	2,96 (3,72)	0,003	0,078	20	11,90 (6,57)	<,001	0,007***
Quetiapina	34	6,06 (4,06)	<,001		24	0,60 (2,37)	0,19		25	6,44 (5,05)	<,001	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )												
Risperidona	117	1,78 (1,82)	<,001		79	0,61 (1,10)	<,001		81	2,33 (2,32)	<,001	
Olanzapina	32	3,11 (1,63)	<,001	0,001¶¶¶	20	0,90 (1,22)	0,006	0,119	20	4,10 (2,17)	<,001	0,005¶¶¶¶
Quetiapina	34	2,04 (1,38)	<,001		24	0,24 (1,17)	0,54		25	2,17 (1,69)	<,001	
IMC z-score												
Risperidona	117	0,51 (0,51)	<,001		79	0,16 (0,34)	<,001		81	0,68 (0,69)	<,001	
Olanzapina	32	0,82 (0,45)	<,001	0,005§§§	20	0,24 (0,32)	0,007	0,106	20	1,10 (0,57)	<,001	0,009§§§§
Quetiapina	34	0,52 (0,38)	<,001		24	0,05 (0,30)	0,57		25	0,55 (0,47)	<,001	

Abreviaturas: Δ: aumento; IMC: Índice de Masa Corporal; m: meses.

Diferencias intra-grupos: Wilcoxon Signed-Rank test. Diferencias inter-grupos: Kruskal-Wallis.

\*\* : Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: p=0,0002; Risperidona-Quetiapina: p=0,3937; Olanzapina-Quetiapina: p=0,009.

¶¶¶ : Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: p=0,0003; Risperidona-Quetiapina: p=0,492; Olanzapina-Quetiapina: p=0,012.

§§§ : Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: p=0,002; Risperidona-Quetiapina: p=0,871; Olanzapina-Quetiapina: p=0,006.

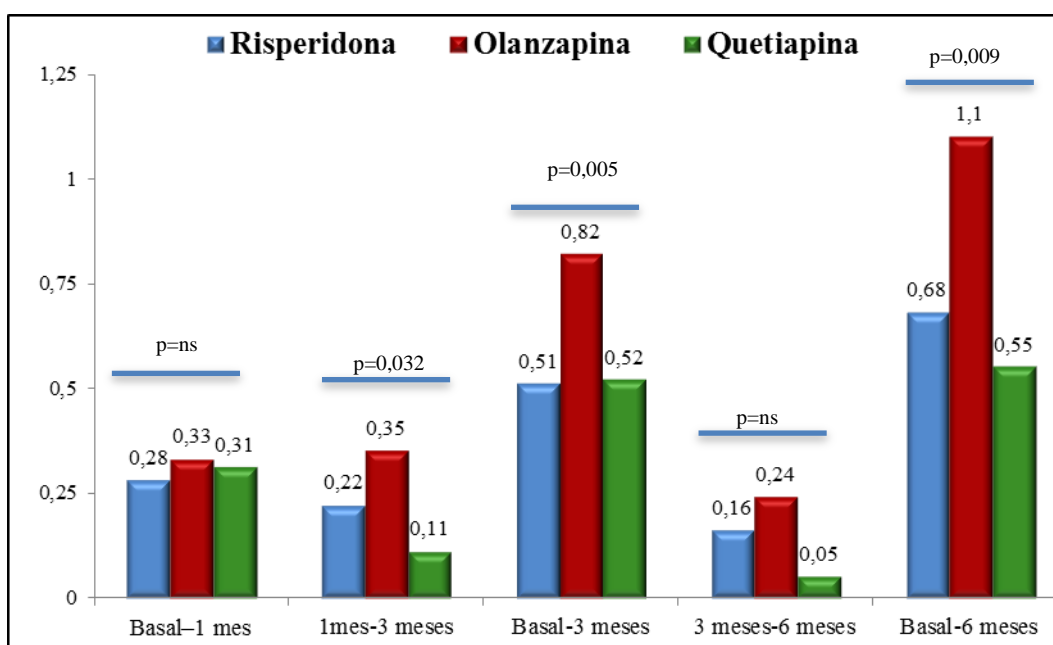
\*\*\* : Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: p=0,0049; Risperidona-Quetiapina: p=0,6154; Olanzapina-Quetiapina: p=0,002.

¶¶¶¶ : Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: p=0,004; Risperidona-Quetiapina: p=0,602; Olanzapina-Quetiapina: p=0,001.

§§§§ : Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: p=0,014; Risperidona-Quetiapina: p=0,288; Olanzapina-Quetiapina: p=0,001.

Respecto al aumento en el IMC z-score, el grupo de olanzapina aumenta su IMC z-score una media (DE) de 0,82 (0,45) durante los 3 primeros meses de tratamiento, mientras que el grupo de risperidona y quetiapina aumentan una media (DE) de 0,51 (0,51) y 0,52 (0,38) respectivamente; esto significa que tras los 3 primeros meses, todos los subgrupos de tratamiento con antipsicóticos presentan una media de aumento de IMC z-score mayor o igual a 0,5 puntos, y por tanto clínicamente significativo (figura 12). Sin embargo, las diferencias en el aumento del IMC z-score se presentan entre el grupo de olanzapina y los otros dos fármacos (análisis post-hoc tabla 16).

Figura 12. Media del incremento entre visitas del IMC z-score de los subgrupos de tratamiento.



Las diferencias en el aumento de peso mayor o igual al 7 % desde el nivel basal entre los distintos subgrupos de tratamiento solo se observaron a los 3 meses de tratamiento. Durante este periodo, más del 50 % de los pacientes en cada subgrupo de tratamiento aumentaron un 7 % o más su peso basal. Sin embargo, el grupo de olanzapina presentó mayor porcentaje (87,5 %) que risperidona (63,2 %) y quetiapina (68,7 %) ( $p=0,032$ ). El porcentaje de pacientes que aumentaron un 7 % o más el peso desde la visita basal hasta los 6 meses aumentó ligeramente respecto a los que aumentaron su peso igual o más de un 7 % desde el nivel basal a los 3 meses, siendo un 90 % de los pacientes en el grupo de olanzapina, 69,1 %

en el grupo de risperidona y el 72 % en el grupo de quetiapina ( $p=0,16$ ) (ver tabla 17).

En cambio, se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes que aumentaron  $\geq 0,5$  puntos o más el valor del IMC z-score a los 6 meses de tratamiento respecto del valor basal ( $p=0,01$ ) con un menor porcentaje de pacientes en el grupo de quetiapina (36 %) respecto a olanzapina (80 %) y risperidona (60,5 %). A los 3 meses de tratamiento el porcentaje de pacientes que aumentaron el IMC z-score en 0,5 puntos se aproximó al 50 % de los pacientes en cada subgrupo de tratamiento.

En relación a la evolución del estado nutricional por subgrupo de tratamiento, a nivel basal el 82,1 % de los pacientes con risperidona y 90,7 % con olanzapina presentaron un estado nutricional normal. Tras 6 meses de tratamiento esta proporción disminuyó al 60,40 % ( $p=0,001$ ) y 62,5 % ( $p=0,008$ ) respectivamente. El estado de obesidad aumentó desde un 5,7 % a un 22 % ( $p=0,001$ ) en los pacientes con risperidona y desde el 4,6 % hasta el 30 % ( $p=0,007$ ) en los pacientes tratados con olanzapina. Sin embargo, los pacientes en el grupo de quetiapina no alcanzaron significación estadística en lo referente a los cambios en el estado nutricional ( $p=0,56$ ) (tabla 18 y figura 13).

**Tabla 17. Aumento de peso clínicamente significativo desde la visita basal en los subgrupos de tratamiento.**

	N	Risperidona	N	Olanzapina	N	Quetiapina	P <sup>a</sup>
<b>Incremento <math>\geq 7\%</math> de peso N (%)</b>							
Basal a 1 mes	109	35 (32,11)	21	10 (47,62)	23	10 (43,48)	0,285
Basal a 3 meses	117	74 (63,25)	32	28 (87,50)	32	22 (68,75)	0,032*
Basal a 6 meses	81	56 (69,14)	20	18 (90,00)	25	18 (72,00)	0,168
<b>Incremento <math>\geq 0,5</math> en IMC z-score N (%)</b>							
Basal a 1 mes	109	23 (21,10)	21	7 (33,33)	23	4 (18,18)	0,411
Basal a 3 meses	117	56 (47,86)	32	22 (68,75)	32	14 (43,75)	0,075
Basal a 6 meses	81	49 (60,49)	20	16 (80,00)	25	9 (36,00)	0,010**

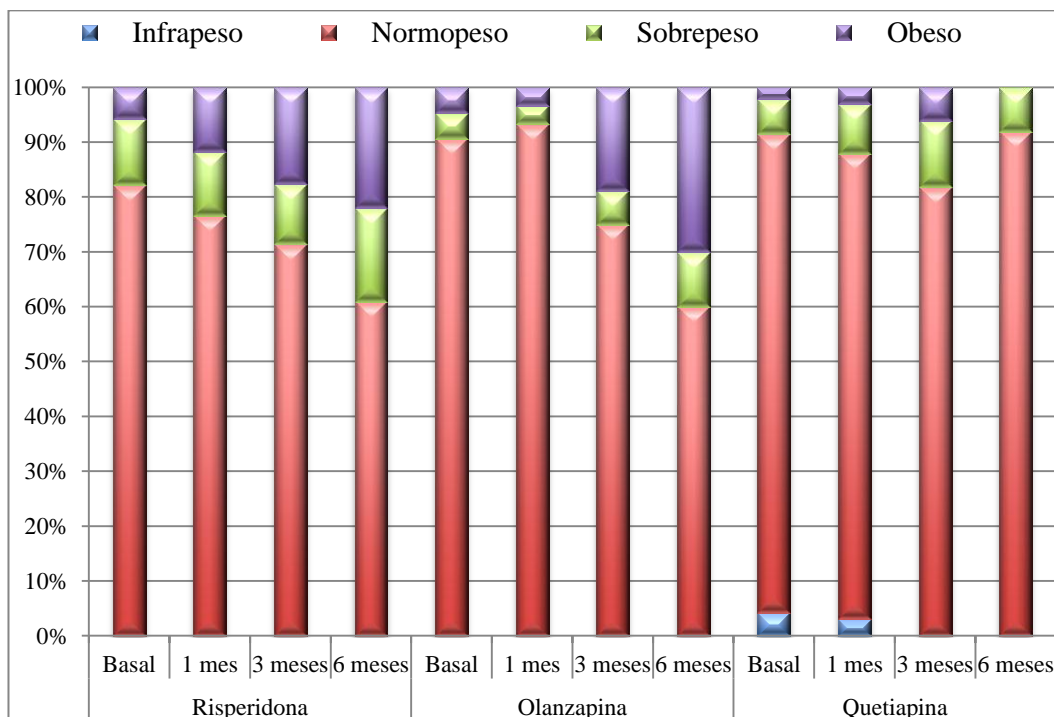
Abreviaturas: IMC: Índice de Masa Corporal.  
a Test de Chi-cuadrado.  
\*: Comparaciones post-hoc en aumento de peso  $\geq 7\%$ : risperidona-olanzapina p=0,009; risperidona-quetiapina p=0,564; olanzapina-quetiapina p=0,128.  
\*\*: Comparaciones post-hoc en aumento de peso  $\geq 0,5$  puntos en IMC z-score: risperidona-olanzapina p=0,123; risperidona-quetiapina p=0,031; olanzapina-quetiapina p=0,006.

**Tabla 18. Evolución del estado nutricional de los subgrupos de tratamiento.**

Estado nutricional de los pacientes con Risperidona					
Característica	Basal (n=157)	1 mes (n=146)	3 mes (n=118)	6 mes (n=82)	P
Estado nutricional N (%)					
Infrapeso	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Normopeso	129 (82,17)	112 (76,71)	85 (71,43)	50 (60,98)	0,003
Sobrepeso	19 (12,10)	17 (11,64)	13 (10,92)	14 (17,07)	0,581
Obeso	9 (5,73)	17 (11,64)	21 (17,65)	18 (21,95)	0,001
Estado nutricional de los pacientes con Olanzapina					
Característica	Basal (n=43)	1 mes (n=30)	3 mes (n=32)	6 mes (n=20)	P
Estado nutricional N (%)					
Infrapeso	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Normopeso	39 (90,70)	28 (93,33)	24 (75)	12 (60)	0,005
Sobrepeso	2 (4,65)	1 (3,33)	2 (6,25)	2 (10)	0,771
Obeso	2 (4,65)	1 (3,33)	6 (18,75)	6 (30)	0,007
Estado nutricional de los pacientes con Quetiapina					
Característica	Basal (n=47)	1 mes (n=33)	3 mes (n=32)	6 mes (n=25)	P
Estado nutricional N (%)					
Infrapeso	2 (4,26)	1 (3,03)	0 (0)	0 (0)	0,501
Normopeso	41 (87,23)	28 (84,85)	27 (81,82)	23 (92)	0,720
Sobrepeso	3 (6,38)	3 (9,09)	4 (12,12)	2 (8)	0,843
Obeso	1 (2,13)	1 (3,03)	2 (6,06)	0 (0)	0,568

Test Estadístico: Chi-cuadrado  
 Infrapeso: (IMC < percentil 5); Normal (IMC ≥ percentil 5-< 85); Sobrepeso (IMC ≥ percentil 85-< 95); Obeso (IMC ≥ percentil 95)

Figura 13. Evolución del estado nutricional de los subgrupos de tratamiento.



Cuando se comparan los cambios analíticos entre visitas de los tres subgrupos de tratamiento, se observaron diferencias en el colesterol total entre risperidona y quetiapina en las visitas basal a 3 meses y basal a 6 meses. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de olanzapina respecto a los otros dos grupos (análisis post-hoc tabla 19), se observó un aumento clínicamente significativo de los niveles de colesterol total en estos intervalos de visitas siendo de media (DE) 14 (33,4) mg/dL y 22,6 (36,6) mg/dL respectivamente.

También se observaron diferencias en los niveles de glucosa desde la visita basal a 6 meses entre risperidona y quetiapina [3,9 (11,7) mg/dL *versus* - 1,5 (9,6) mg/dL;  $p=0,029$ ] y risperidona y olanzapina [4,3 (10) mg/dL *versus* - 1,5 (9,6) mg/dL;  $p=0,020$ ] (tabla 19).

Tabla 19. Diferencias en variables metabólicas entre las diferentes visitas en los subgrupos de tratamiento

	N	Δ Basal-3 m	p intra-g	p inter-g	N	Δ 3 m-6 m	p intra-g	p inter-g	N	Δ Basal-6 m	p intra-g	p inter-g
<b>Glucosa</b>												
Risperidona	102	4,07 (16,21)	0,001	0,101	63	- 1,21 (14,93)	0,796	0,712	72	3,93 (11,75)	0,010	0,049a
Olanzapina	32	3,68 (8,11)	0,018		20	1,20 (6,08)	0,386		20	4,37 (10,03)	0,105	
Quetiapina	29	- 2,04 (16,04)	0,471		22	2,34 (13,18)	0,755		25	- 1,46 (9,63)	0,279	
<b>Insulina</b>												
Risperidona	75	1,05 (7,59)	0,359	0,333	45	0,30 (6,36)	0,566	0,933	51	1,97 (12,76)	0,689	0,245
Olanzapina	19	2,24 (4,63)	0,095		11	0,59 (3,25)	0,607		10	3,18 (2,90)	0,005	
Quetiapina	11	- 0,48 (7,90)	0,965		10	- 1,82 (5,98)	0,845		10	- 2,78 (11,35)	0,845	
<b>HOMA-IR</b>												
Risperidona	74	0,40 (1,87)	0,316	0,185	45	0,03 (1,33)	0,933	0,893	51	0,45 (2,27)	0,311	0,163
Olanzapina	19	0,58 (1,01)	0,028		11	0,16 (0,68)	0,577		10	0,83 (0,76)	0,013	
Quetiapina	11	- 0,43 (1,88)	0,464		10	- 0,22 (0,87)	0,921		10	- 0,75 (2,39)	0,695	
<b>Colesterol total</b>												
Risperidona	100	4,79 (25,45)	0,103	0,015b	62	- 2,65 (27,42)	0,273	0,686	71	3,39 (31,54)	0,324	0,048c
Olanzapina	31	14,05 (33,43)	0,018		20	- 3,80 (26,03)	0,435		20	22,66 (36,65)	0,009	
Quetiapina	30	19,39 (26,66)	<,001		23	- 8,04 (18,93)	0,135		25	14,87 (19,87)	<,001	
<b>Colesterol HDL</b>												
Risperidona	96	1,14 (16,57)	0,255	0,570	60	- 1,55 (29,31)	0,003	0,075	71	1,54 (21,60)	0,172	0,182
Olanzapina	29	9,23 (39,14)	0,138		19	- 4,64 (10,77)	0,016		18	- 0,12 (10,60)	0,620	
Quetiapina	26	2,71 (10,45)	0,270		21	- 0,70 (7,81)	0,776		21	2,93 (10,29)	0,211	
<b>Colesterol LDL</b>												
Risperidona	96	2,37 (21,96)	0,262	0,055	59	- 1,63 (24,97)	0,866	0,544	70	1,06 (27,60)	0,192	0,178
Olanzapina	26	8,17 (23,75)	0,123		20	27,06 (100,18)	0,790		17	46,63 (103,93)	0,050	
Quetiapina	26	16,84 (26,72)	0,003		21	- 6,38 (17,56)	0,138		21	11,80 (18,01)	0,008	
<b>Triglicéridos</b>												
Risperidona	99	5,26 (43,70)	0,108	0,134	63	13,73 (61,36)	0,161	0,822	72	15,39 (64,71)	0,035	0,187
Olanzapina	31	18,43 (46,78)	0,027		19	3,64 (37,46)	0,851		19	25,05 (53,64)	0,050	
Quetiapina	31	0,21 (48,48)	0,763		24	- 2,69 (47,94)	0,729		25	1,96 (36,37)	0,859	
<b>TAS</b>												
Risperidona	105	2,62 (17,57)	0,309	0,302	72	- 2,09 (14,55)	0,196	0,091	72	0,51 (17,74)	0,759	0,998
Olanzapina	22	- 1,90 (16,39)	0,353		13	0 (14,97)	0,693		16	0,12 (16,81)	0,922	
Quetiapina	21	- 3,28 (13,26)	0,656		15	7,26 (16,47)	0,064		18	0,83 (16,62)	0,856	
<b>TAD</b>												
Risperidona	105	1,07 (12,42)	0,406	0,183	72	0,51 (11,57)	0,7	0,107	72	1,23 (13,47)	0,657	0,922
Olanzapina	22	- 5,13 (14,91)	0,192		13	5,15 (8,67)	0,03		16	- 1,50 (11,06)	0,891	
Quetiapina	21	- 2,33 (10,52)	0,316		15	5,13 (6,95)	0,008		18	1,22 (9,01)	0,532	

Abreviaturas: Δ : incremento; m: meses; IMC=Índice de masa corporal; LDL=lipoproteínas de baja densidad; HDL=lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: modelo homeostático de resistencia a la insulina; inter-g : comparaciones intergrupos; intra-g: comparaciones intragrupos; TAS=tensión arterial sistólica; TAD=tensión arterial diastólica; TG: Triglicéridos.

Comparaciones intragrupos: Wilcoxon signed Rank test. Comparaciones inter-grupos: Kruskal-Wallis.

a: Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: P=0,834; Risperidona-Quetiapina: P=0,029; Olanzapina-Quetiapina: P=0,020.

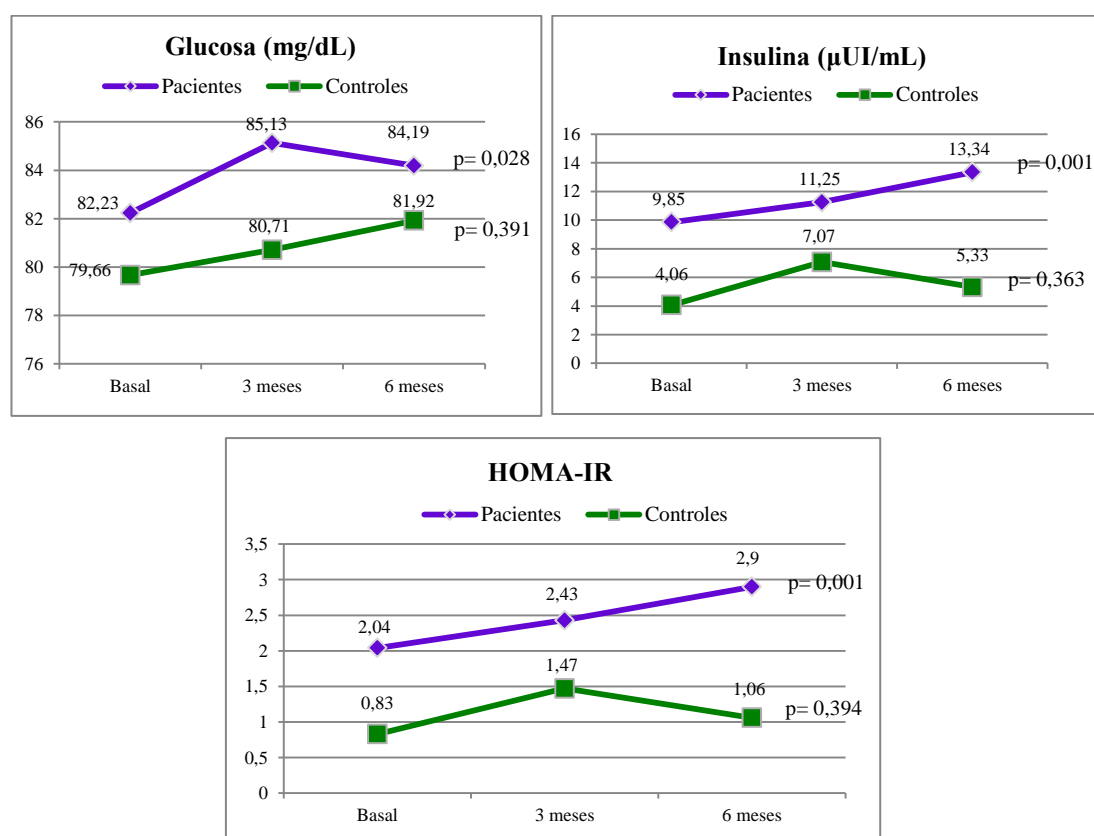
b: Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: P=0,112; Risperidona-Quetiapina: P=0,006; Olanzapina-Quetiapina: P=0,370.

c: Comparaciones entre grupos de tratamiento (Kruskal-Wallis): Risperidona-Olanzapina: P=0,066; Risperidona-Quetiapina: P=0,043; Olanzapina-Quetiapina: P=0,757.

## 5.5 Resistencia a la insulina

Las medias (DE) de los niveles de glucosa e insulina desde el nivel basal hasta la última visita aumentaron significativamente en el grupo total de pacientes, así como las medias del índice HOMA-IR ( $p=0,001$ ) (figura 14).

Figura 14. Evolución a lo largo del estudio de las medias de insulina, glucosa y HOMA-IR de los pacientes y controles.



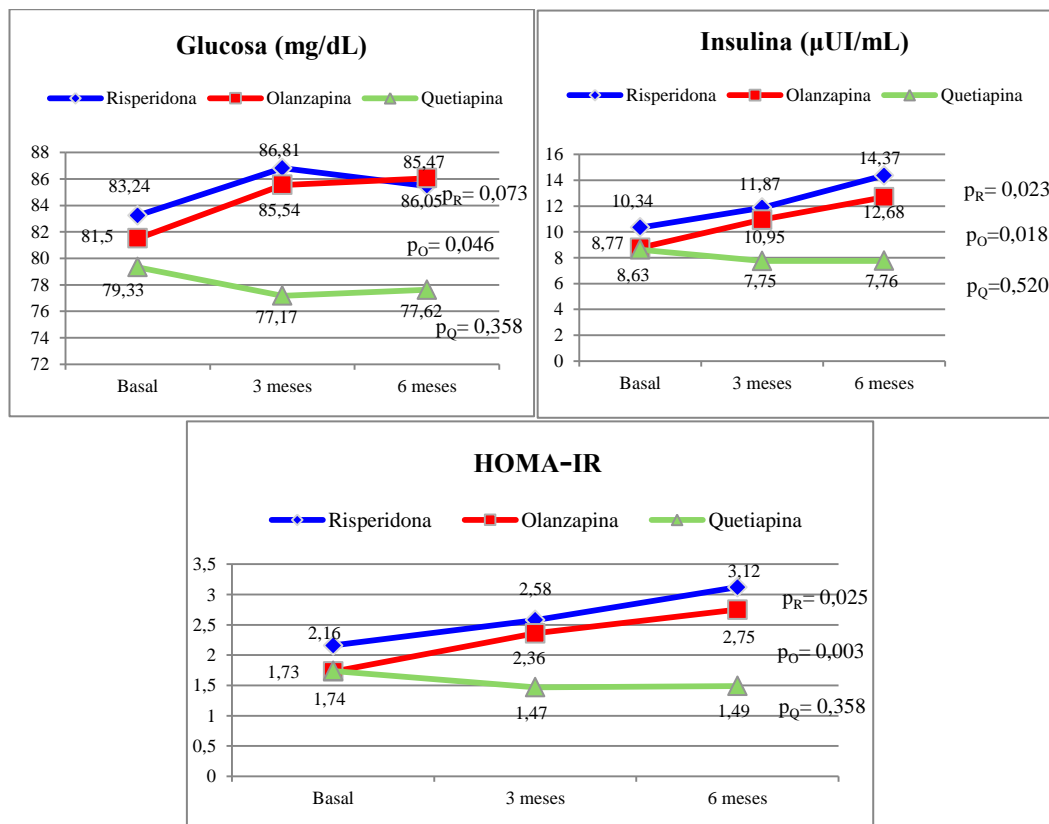
En el grupo de todos los pacientes el porcentaje de pacientes con un índice HOMA-IR mayor a 3,8 aumentó de un 9 % a nivel basal a un 17,4 % a los 6 meses ( $p=0,046$ ). El grupo de los controles no experimentó ningún aumento significativo en ninguna de estas variables. Sin embargo, la prevalencia de diabetes mellitus (glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dL) tanto en el grupo de los controles como en el de todos los pacientes fue prácticamente nula (tabla 20).

**Tabla 20. Desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus en los pacientes y controles**

	N	HOMA-IR > 3,8 N (%)	N	Glucemia ≥ 126 mg/dL
<b>Pacientes</b>				
Basal	232	21 (9,05)	275	1 (0,36)
3 meses	187	28 (14,97)	201	2 (1,00)
6 meses	138	24 (17,40)	162	1 (0,62)
p		0,046		0,680
<b>Controles</b>				
Basal	15	1 (6,67)	15	0 (0)
3 meses	14	1 (7,14)	14	0 (0)
6 meses	12	0 (0)	13	0 (0)
p		0,589		1
Abreviaturas: HOMA-IR: modelo homeostático de resistencia a la insulina. Test estadístico: Chi-cuadrado o Fisher si procede				

Por subgrupos de tratamiento, el grupo de olanzapina aumentó significativamente la media de los valores de glucosa, insulina y HOMA-IR desde la visita basal hasta la visita de los 6 meses. Las medias insulina y del índice HOMA-IR también aumentaron significativamente para el grupo de risperidona (figura 15).

Figura 15. Evolución a lo largo del estudio de las medias de insulina, glucosa y HOMA-IR de los subgrupos de tratamiento



Cuatro pacientes en este grupo de tratamiento desarrollaron una resistencia clínicamente significativa (HOMA-IR > 3,8) durante el periodo del estudio ( $p=0,007$ ) y la prevalencia de diabetes mellitus (glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dL) fue prácticamente nula (tabla 21).

**Tabla 21. Desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus en los subgrupos de tratamiento**

	N	HOMA-IR > 3,8 N (%)	N	Glucemia ≥ 126 mg/dL
<b>Risperidona</b>				
Basal	144	16 (11,11)	168	1 (0,60)
3 meses	102	16 (15,69)	110	2 (1,82)
6 meses	68	12 (17,65)	86	1 (1,20)
p		0,370		0,630
<b>Olanzapina</b>				
Basal	30	0 (0)	48	0 (0)
3 meses	25	4 (16,00)	40	0 (0)
6 meses	12	4 (33,33)	26	0 (0)
p		0,007		1
<b>Quetiapina</b>				
Basal	34	2 (5,88)	51	0 (0)
3 meses	23	1 (4,35)	34	0 (0)
6 meses	17	0 (0)	33	0 (0)
p		0,601		1
Abreviaturas: HOMA-IR: modelo homeostático de resistencia a la insulina. Test estadístico: Chi-cuadrado o Fisher si procede.				

### 5.6 Resultados de Proc Mixed Models

Tras 6 meses de tratamiento, los cambios en las variables continuas antropométricas, metabólicas y la tensión arterial se ajustaron para los distintos grupos de tratamiento por visita (basal, 3 y 6 meses), tratamiento, edad, sexo, antidepresivos, estabilizadores del ánimo, y equivalentes de clorpromazina como variables independientes (tabla 22).

Ninguno de los 3 fármacos aumentó significativamente la tensión arterial ni el colesterol HDL. Por el contrario, todas las variables antropométricas así como el colesterol total y LDL aumentaron de manera significativa en los 3 subgrupos de tratamiento pero no en el grupo control, tras ajustar por las covariables significativas.

Olanzapina y risperidona aumentaron significativamente los niveles de glucosa y triglicéridos, mientras que únicamente la risperidona aumentó significativamente la insulina y el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR.

Tabla 22. Cambio en variables antropométricas y metabólicas en el tiempo

Variable	Basal-6 meses		p
	Estimado	(95% CI)	
<b>Peso, Kg</b>			
Olanzapina	8,35	(6,81-9,89)	< ,001
Quetiapina	5,68	(4,11-7,24)	< ,001
Risperidona	5,29	(4,48-6,09)	< ,001
Controles	1,11	(-1,14-3,36)	0,333
<b>IMC</b>			
Olanzapina	2,83	(2,22-3,45)	< ,001
Quetiapina	1,81	(1,19-2,43)	< ,001
Risperidona	1,81	(1,49-2,13)	< ,001
Controles	0,37	(-0,52-1,27)	0,413
<b>IMC z-score</b>			
Olanzapina	0,81	(0,64-0,98)	< ,001
Quetiapina	0,54	(0,36-0,71)	< ,001
Risperidona	0,50	(0,40-0,58)	< ,001
Controles	0,12	(-0,13-0,37)	0,349
<b>Circunferencia de cintura, cm</b>			
Olanzapina	5,81	(2,18-9,42)	0,001
Quetiapina	4,00	(1,21-6,78)	0,005
Risperidona	6,58	(5,28-7,88)	< ,001
Controles	2,50	(-0,75-5,75)	0,131
<b>TAD, mm Hg</b>			
Olanzapina	- 0,96	(-4,05-2,13)	0,540
Quetiapina	-1,82	(-4,87-1,22)	0,239
Risperidona	0,85	(-0,59-2,29)	0,245
Controles	2,37	(-1,29-6,03)	0,202
<b>TAS, mm Hg</b>			
Olanzapina	1,52	(-3,09-6,14)	0,515
Quetiapina	- 1,88	(-6,46-2,70)	0,419
Risperidona	0,88	(-1,29-3,05)	0,423
Controles	3,75	(-1,90-9,40)	0,191
<b>Glucosa, mg/dL</b>			
Olanzapina	4,34	(0,68-8,01)	0,020
Quetiapina	- 2,01	(-5,54-1,52)	0,262
Risperidona	4,00	(2,02-5,96)	< ,001
Controles	2,20	(-2,88-7,29)	0,394
<b>Insulina, (µUI/mL)</b>			
Olanzapina	2,08	(- 0,90-5,08)	0,170
Quetiapina	- 1,32	(- 4,30-1,64)	0,378
Risperidona	1,67	(0,29-3,05)	0,017
Controles	0,76	(-2,87-4,40)	0,678
<b>HOMA-IR</b>			
Olanzapina	0,46	(-0,24-1,18)	0,198
Quetiapina	- 0,45	(- 1,16-0,26)	0,214
Risperidona	0,53	(0,19-0,85)	0,002
Controles	0,29	(- 0,57-1,16)	0,507
<b>Colesterol total, mg/dL</b>			
Olanzapina	14,60	(6,12-23,07)	0,0008
Quetiapina	13,27	(5,00-21,54)	0,001
Risperidona	7,10	(2,56-11,62)	0,002
Controles	2,41	(-9,77-14,61)	0,695
<b>Colesterol HDL, mg/dL</b>			
Olanzapina	3,04	(-2,65-8,73)	0,291
Quetiapina	1,31	(-4,26-6,89)	0,640
Risperidona	1,82	(-1,15-4,81)	0,227
Controles	1,96	(-5,38-9,32)	0,594
<b>Colesterol LDL, mg/dL</b>			
Olanzapina	12,27	(4,04-20,50)	0,003
Quetiapina	13,15	(5,00-21,29)	0,001
Risperidona	4,33	(0,09-8,56)	0,045
Controles	0,83	(-10,21-11,9)	0,881
<b>Triglicéridos, mg/dL</b>			
Olanzapina	22,84	(9,65-36,02)	0,0008
Quetiapina	3,40	(-9,33-16,14)	0,598
Risperidona	7,53	(0,45-14,61)	0,037
Controles	- 0,53	(-19,48-18,41)	0,955

Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal; HDL: Lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de alta densidad.  
HOMA-IR: Índice HOMA.

### 5.7 “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso” y Síndrome Metabólico

El porcentaje de pacientes “en situación de riesgo de sufrir un evento adverso” aumentó a lo largo de todo el periodo de estudio para el grupo total de pacientes, de un 8,9 % (n= 25) a un 27,5 % (n=49) ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias respecto al grupo de los controles.

Asimismo, el porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de Síndrome Metabólico aumentó a lo largo del estudio, pasando de un 2,5 % (n=7) a un 7,9 % (n=13) ( $p=0,009$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles en cuanto al desarrollo de Síndrome Metabólico (tabla 23).

**Tabla 23. Prevalencia de “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso” y Síndrome Metabólico en pacientes y controles**

	Basal	3 meses	6 meses	P intra grupo	Diferencias entre pacientes y controles <sup>3</sup> (p)
<b>En situación de riesgo de evento adverso N (%)<sup>1</sup></b>					
Controles	N=15 2 (13,33)	N=15 2 (13,33)	N=13 1 (7,69)	0,698	0,073
Pacientes	N=278 25 (8,9)	N=227 48 (21,1)	N=178 49 (27,5)	<,0001	
<b>Síndrome Metabólico<sup>2</sup> N (%)</b>					
Controles	N=15 1 (6,67)	N=15 0 (0)	N=13 0 (0)	0,203	0,276
Pacientes	N=276 7 (2,5)	N=209 12 (5,7)	N=164 13 (7,9)	0,009	

1 Porcentajes calculados sobre el total de pacientes evaluables.

2 Calculados según criterios Cook modificados.

3 Prueba Chi-cuadrado.

Cuando se analizó el porcentaje de pacientes que se encontraban “en situación de riesgo de sufrir un evento adverso” por subgrupos de tratamiento, se observó que el aumento en el porcentaje fue significativo para la olanzapina ( $p=0,003$ ) y para la quetiapina ( $p < 0,0001$ ). En cambio, tras 6 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico no aumentó en los subgrupos de tratamiento (tabla24).

**Tabla 24. Prevalencia de “ En situación de riesgo de sufrir un evento adverso” y Síndrome Metabólico en los subgrupos de tratamiento**

	Basal	3 meses	6 meses	p intragrupo	Diferencias entre grupos de tratamiento <sup>3</sup> (p)
<b>En situación de riesgo de evento adverso<sup>1</sup> N (%)</b>					
Risperidona	N=156 14 (8,97)	N=118 28 (23,73)	N=82 24 (29,27)	< ,001	NA
Olanzapina	N=44 3 (6,82)	N=34 6 (17,65)	N=21 8 (38,10)	< ,001	
Quetiapina	N=47 3 (6,38)	N=32 3 (9,38)	N=25 1 (4,0)	0,913	
<b>Síndrome Metabólico<sup>1,2</sup> N (%)</b>					
Risperidona	N=155 4 (2,58)	N=106 6 (5,66)	N=74 5 (6,76)	0,111	NA
Olanzapina	N=44 2 (4,55)	N=34 2 (5,88)	N=19 2 (10,53)	0,438	
Quetiapina	N=47 1 (2,13)	N=31 0 (0)	N=25 0 (0)	0,295	

Abreviaturas: NA: No aplicable. No se pueden encontrar diferencias estadísticamente significativas ya que no hay observaciones suficientes.

1 Porcentajes calculados sobre el total de pacientes evaluables.

2 Calculados según criterios Cook modificados.

3 Prueba Chi-cuadrado.

Figura 16. Prevalencia de los criterios de Síndrome Metabólico de risperidona

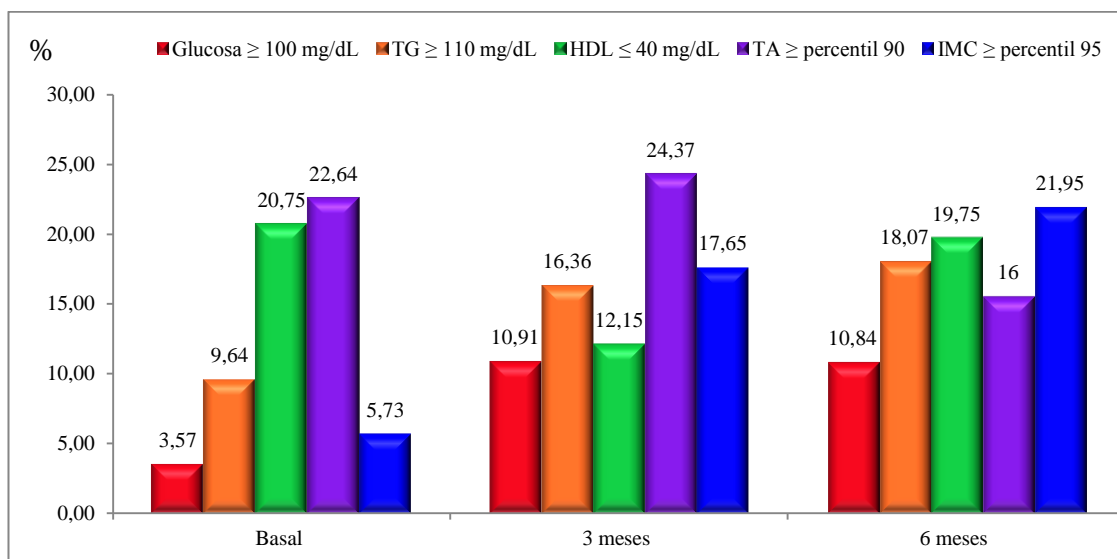


Figura 17. Prevalencia de los criterios de Síndrome Metabólico de olanzapina

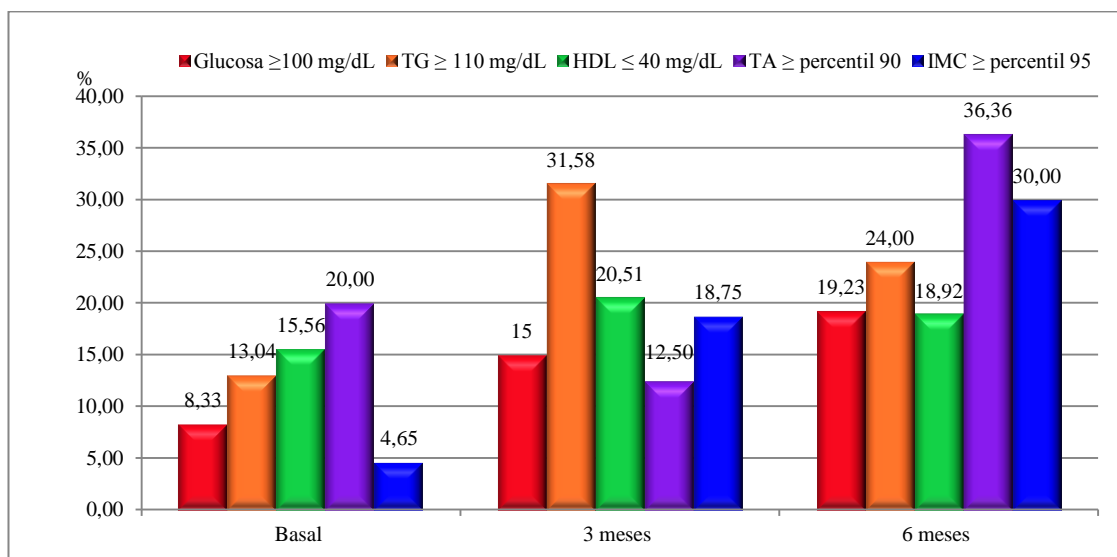
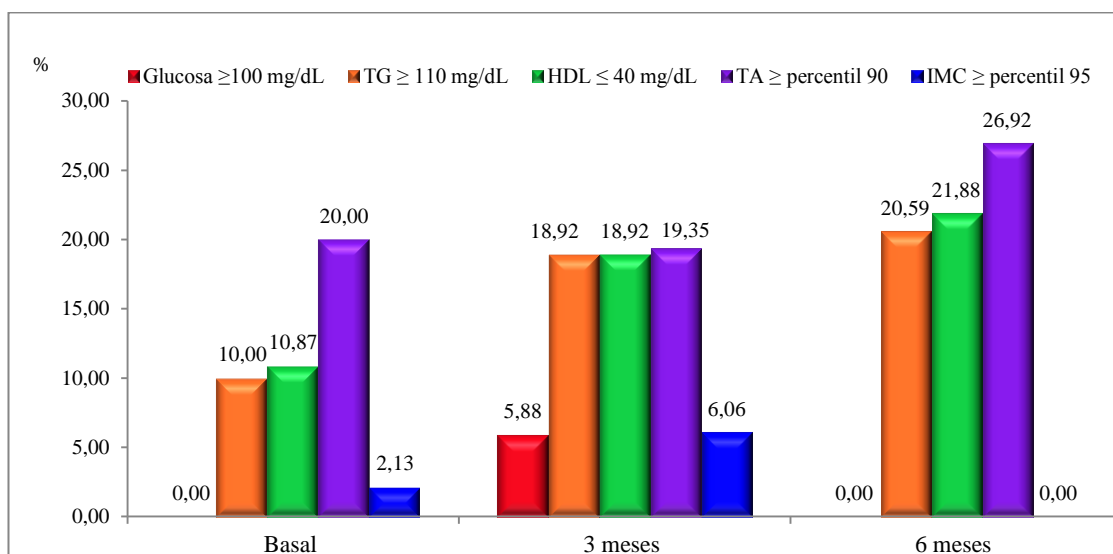


Figura 18. Prevalencia de los criterios de Síndrome Metabólico de quetiapina



### 5.8 Cambios en IMC z-score y patología

En relación a la presencia o ausencia de síntomas psicóticos a nivel basal y el aumento en el IMC z-score de todos los pacientes, durante los 3 primeros meses de tratamiento no se observan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin sintomatología psicótica. Sin embargo, en el periodo de 3 meses a 6 meses sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero no cuando se analizan estas diferencias desde el nivel basal hasta los 6 meses (tabla 25).

**Tabla 25. Aumento en IMC z-score en pacientes con y sin síntomas psicóticos a nivel basal**

	N	Psicosis NO	p intra grupo	N	Psicosis SI	p intra grupo	p inter grupos
<b>Incremento IMC z-score</b>							
Basal-3 meses	90	0,54 (0,54)	< ,0001	102	0,59 (0,45)	< ,0001	0,534
3 meses-6 meses	62	0,08 (0,30)	0,035	85	0,22 (0,40)	< ,0001	0,023
Basal-6 meses	63	0,65 (0,72)	< ,0001	91	0,79 (0,62)	< ,0001	0,216

Test Estadístico intragrupos: Wilcoxon signed Rank test. Intergrupos: Kruskal-Wallis.

Para evaluar si estas diferencias entre los distintos intervalos evaluados se podrían atribuir a que los pacientes con síntomas psicóticos a nivel basal recibieron más dosis en el intervalo de 3 a 6 meses, evaluamos los equivalentes de clorpromacina acumulada en pacientes que presentaban y no presentaban síntomas psicóticos a nivel basal en dos intervalos de tiempo (basal-3 meses y 3 meses-6 meses). En ambos intervalos de tiempo, los pacientes con síntomas psicóticos al inicio del estudio estuvieron expuestos a unas 3 veces los equivalentes de clorpromacina acumulados que los que no presentaban síntomas psicóticos, siendo en ambos intervalos de tiempo estadísticamente diferentes entre los pacientes con y sin síntomas psicóticos ( $p < 0,0001$ ) (tabla 26).

**Tabla 26. Dosis media recibida de equivalentes de clorpromacina en pacientes con y sin síntomas psicóticos a nivel basal.**

	Dosis media (DE) equivalentes de clorpromazina acumulada (mg)				p intergrupos
	N	Psicosis NO	N	Psicosis SI	
Basal-3 meses	98	12166 (10059)	117	39242 (76021)	< 0,0001
3 meses-6 meses	75	12280 (10345)	100	34359 (65223)	< 0,0001

Test Estadístico: Kruskal-Wallis.

El aumento en el IMC z-score por grupo diagnóstico durante los 3 primeros meses es significativo para todos los grupos diagnósticos, habiendo diferencias entre los distintos grupos de tratamiento. En cambio de 3 a 6 meses únicamente es significativo en el grupo de los pacientes con trastornos de esquizofrenia, y no existen diferencias entre los distintos grupos de tratamiento (tabla 27).

Tabla 27 Aumento de IMC z-score entre visitas por grupos diagnósticos

	N	$\Delta$ Basal-3 m	P intragrupos	P intergrupos	N	$\Delta$ 3 m-6 m	P intragrupos	P intergrupos	N	$\Delta$ Basal-6 m	P intragrupos	P intergrupos
Espectro Esquizofrenia	90	0,59 (0,45)	<,0001	0,030	77	0,28 (0,42)	<,0001	0,010	82	0,84 (0,63)	<,0001	0,233
Trastornos Afectivos	59	0,66 (0,45)	<,0001		41	0,07 (0,30)	0,126		42	0,72 (0,60)	<,0001	
Trastornos de Conducta	36	0,40 (0,41)	<,0001		22	0,13 (0,32)	0,051		22	0,55 (0,62)	0,0003	
Otros diagnósticos	31	0,50 (0,64)	<,0001		23	0,10 (0,32)	0,166		23	0,63 (0,88)	0,001	

### **5.9 Relación de la dosis de antipsicótico con cambios en el IMC z-score**

Para los pacientes evaluables que recibieron risperidona (n=81), se observó una leve asociación entre el incremento en el IMC z-score desde la visita basal hasta los 6 meses y la media de dosis que recibieron durante los 3 primeros meses (media (DE): 1,93 (1,61) mg; suma total de la dosis recibida a nivel basal, 1 y 3 meses dividida entre tres) (Coeficiente de Pearson: 0,26 p: 0,032).

Para los pacientes evaluables que recibieron quetiapina (n=32), el incremento en el IMC z-score desde el nivel basal hasta los 3 meses se asoció levemente con la media de dosis recibida durante este mismo periodo de tiempo (media (DE): 323,90 (210,41) mg) (Coeficiente de Pearson: 0,55 p: 0,032).

No se observó ninguna relación entre la dosis recibida de olanzapina y el aumento en el IMC z-score (todos los valores de p mayores a 0,16).

## **6.- DISCUSIÓN**

---



## 6 DISCUSIÓN.

### *Hipótesis 1:*

*El aumento de peso secundario al tratamiento antipsicótico en niños y adolescentes aumenta gradualmente con el tiempo, y esta ganancia de peso continúa después de los primeros 3 meses de tratamiento hasta los 6 primeros meses de tratamiento.*

### **6.1 Alteraciones antropométricas y metabólicas de todos los pacientes y los controles**

Este estudio muestra que los niños y adolescentes expuestos por primera vez a antipsicóticos experimentan un aumento significativo de peso que se inicia en los comienzos del tratamiento, a lo largo del primer mes, y continúa durante los 6 primeros meses de tratamiento.

A nivel basal, los pacientes presentaban características antropométricas y metabólicas similares al grupo control de sujetos sanos. Tras el primer mes de tratamiento antipsicótico el 32,77 % del grupo total de pacientes aumentó un 7 % o más su peso basal, y este porcentaje continuó aumentando hasta un 67,26 % y un 73 % tras 3 y 6 meses de tratamiento respectivamente. Al mismo tiempo el IMC z-score en el grupo de todos los pacientes aumentó progresivamente desde el inicio hasta el final del estudio. Por el contrario, durante el primer mes ningún paciente del grupo control aumentó un 7 % su peso basal, y a los 3 y 6 meses únicamente un 6,67 % y un 15,38 % aumentó su peso de forma clínicamente significativa respectivamente.

En cuanto a la evolución en el estado nutricional, al inicio del estudio los niños y adolescentes enfermos presentaban los mismos porcentajes de sobrepeso y obesidad que los controles. Sin embargo, al final del estudio el porcentaje de niños que recibieron tratamiento antipsicótico y que pasaron al estado de obesidad aumentó a los 3 y 6 meses. En concreto, este porcentaje se multiplicó por 3,5 (pasó de un 5 % a nivel basal a un 18,64 % al final del estudio), mientras que los controles no sufrieron modificaciones en su estado nutricional.

Por otra parte nuestros resultados indican que el aumento de peso observado en los pacientes expuestos a antipsicóticos es inapropiado para la edad. Así, mientras el aumento de peso desde la visita basal a los 6 meses en el grupo de los controles fue de media (DE) 2,24 (2,99) kg, los pacientes expuestos a antipsicóticos aumentaron una media (DE) de 7,90 (6,12) kg. El aumento de peso observado en los controles es el esperado para la edad y sexo, como se deriva de los estudios transversales y longitudinales de crecimiento Españoles publicados en el año 2010<sup>182</sup> que establecen que el aumento de peso esperado para niños de 5 a 12 años es de 3 a 5 kilogramos por año. De 12 a 16 años, las niñas ganan también de 3 a 5 kilogramos por año, pero los niños ganan unos 5 kg por año. Por tanto, el grupo de pacientes que recibió tratamiento antipsicótico durante los 6 primeros meses aumentó el peso en torno a 3 veces lo esperado para su edad y sexo.

Tras 6 meses, la diferencia del aumento de peso observado entre los pacientes tratados con antipsicóticos frente a los controles (7,90 kg *versus* 2,24 kg), no se traslada en diferencias significativas en los intervalos de las diferentes visitas en las variables analíticas entre los pacientes y los controles, excepto en el colesterol protector (HDL colesterol) que en la visita de 3 a 6 meses en el grupo tratado con ASG disminuye una media (DE) de 0,38 (17) mg/dL mientras que en el grupo control aumenta una media (DE) de 0,61 (6,4) mg/dL. Sin embargo, cuando evaluamos la evolución de las medias de estas variables analíticas de manera aislada en el grupo de todos los pacientes y en el grupo control, se observa un aumento significativo de todas ellas (colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos) desde la visita basal hasta los 6 meses en el grupo tratado con ASG, mientras que en el grupo de los controles las medias permanecen prácticamente iguales a lo largo de los 6 meses. Estos hallazgos indican que debido a que el valor promedio de las variables analíticas va aumentando en el grupo tratado con ASG, aunque estadísticamente no haya diferencias entre los dos grupos tras los 6 meses de estudio, clínicamente puede ser relevante a largo plazo si continúan los factores que provocan esas alteraciones en el metabolismo.

**Hipótesis 2:**

*La magnitud del efecto del aumento de peso y de los cambios metabólicos son diferentes entre olanzapina, quetiapina y risperidona a lo largo de los 6 primeros meses de tratamiento.*

**6.2 Alteraciones antropométricas y evolución del estado nutricional de los subgrupos de tratamiento**

Por otra parte hemos observado que el perfil en cuanto al aumento de peso como sugieren distintas publicaciones<sup>102,125,126</sup>, es diferente entre los distintos ASG. Estas diferencias entre los tres ASG no solo se observan en el aumento de peso, sino también en la magnitud de la pendiente de este aumento de peso, ya que algunos antipsicóticos parecen alcanzar una meseta durante los tres a seis primeros meses de tratamiento. Este es el caso de quetiapina, mientras que risperidona y olanzapina continúan aumentando de peso durante este intervalo de tiempo, aunque la magnitud del efecto del aumento de peso fue menor que durante los 3 primeros meses de tratamiento.

Durante los 3 primeros meses de tratamiento los 3 fármacos aumentan el peso de forma significativa, pero los pacientes que reciben olanzapina ganan una media (DE) de 8,91 (4,45) kg siendo este aumento significativo respecto a quetiapina [6,06 (4,06) Kg] y risperidona [5,32 (4,27) Kg], que aumentan el peso de forma similar no observándose diferencias significativas entre ellos dos ( $p=0,393$ ). Estos resultados son similares a los obtenidos por Correll<sup>102</sup> en una cohorte de 272 adolescentes no tratados previamente con ASG (edad media de 13,6 años) para el tratamiento de trastornos del ánimo, psicosis y trastornos agresivos donde tras 3 meses de tratamiento todos los ASG se asociaron con un aumento de peso significativo de 8,5 kg (IC 95%, 7,4 a 9,7 kg) con olanzapina ( $n=45$ ), 6,1 kg (IC 95%, 4,9 a 7,2 kg) con quetiapina ( $n=36$ ), 5,3 kg (IC 95%, 4,8 a 5,9 kg) con risperidona ( $n=135$ ), mientras que los pacientes que rechazaron el tratamiento o que lo interrumpieron al inicio del estudio únicamente ganaron 0,2 kg. Así mismo, en un estudio prospectivo de 12 semanas de duración en el que la mayoría de los pacientes no había estado expuestos a antipsicóticos previamente, de edades entre

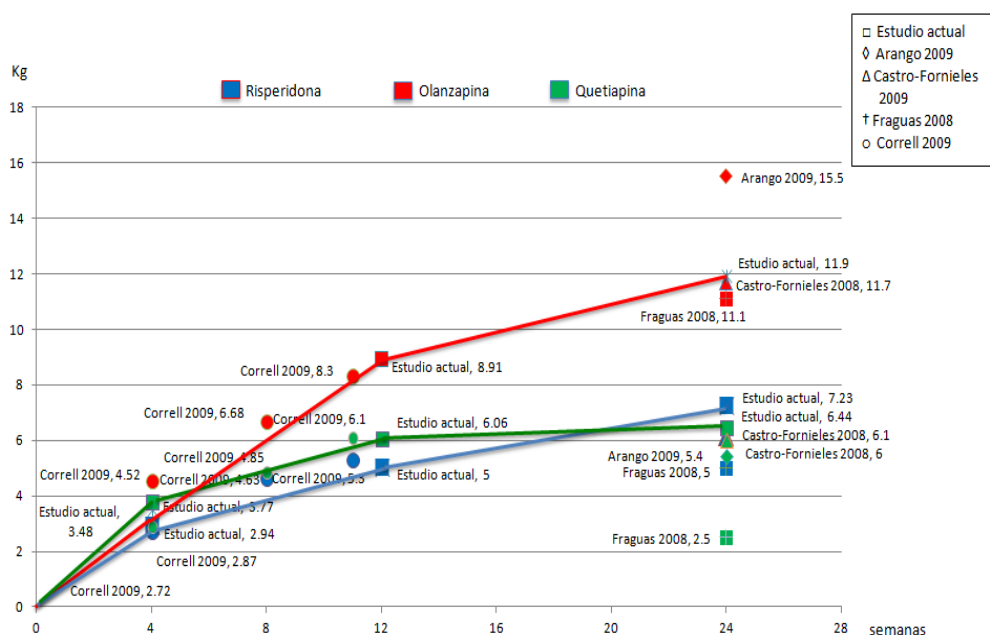
los 12 y 17 años y con trastornos del espectro de esquizofrenia, la media de aumento de peso fue de 6,2 kg para quetiapina<sup>94</sup>.

Cuando evaluamos los resultados obtenidos en cuanto al aumento de peso desde el nivel basal hasta los 6 meses de tratamiento, nuestro estudio muestra que olanzapina es el fármaco que mayor aumento de peso produce, seguido de risperidona y quetiapina. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros estudios realizados en nuestro grupo de investigación. Así, en el estudio de Fraguas y cols<sup>103</sup>, de 6 meses de duración y con 66 pacientes que no habían estado expuestos a antipsicóticos o lo estuvieron como máximo durante 30 días, el aumento de peso fue de media (DE) 11,1 (7,8) Kg con olanzapina, 5 (4,8) Kg con risperidona y 2,5 (6,8) Kg con quetiapina. Castro Fornieles y cols<sup>92</sup> informan en su estudio, realizado también en población infanto-juvenil española y en el que el 49,1 % de los pacientes eran naïve, que el aumento de peso fue media (DE) de 11,7 (6,1) kg para olanzapina, 6 (5,5) kg para quetiapina y 6,1 (4,8) kg para risperidona, durante los 6 meses de seguimiento del estudio.

En el estudio de Arango y cols<sup>40</sup>, abierto y de 6 meses de duración, 50 adolescentes de edades comprendidas entre los 12 y 18 años con un primer episodio psicótico fueron randomizados a recibir olanzapina o quetiapina. Los pacientes que recibieron olanzapina ganaron una media de 15,5 kg y los pacientes que recibieron quetiapina 5,5 kg a lo largo de los 6 meses de seguimiento.

En el estudio de Troost y cols<sup>183</sup>, 24 niños con trastornos del espectro autista (23 de ellos naïve a antipsicóticos) con una edad media de 9 años tras 6 meses de tratamiento con risperidona aumentaron una media (DE) de 5,7 (2,8) kg, mientras que en nuestro estudio los pacientes tratados con risperidona con una edad media (DE) de 14 (3,25) años y con una variedad de diagnósticos durante el mismo periodo aumentaron una media (DE) de 7,23 (6,17) kg.

Figura 19. Aumento de peso en estudios naïve y quasi-naïve



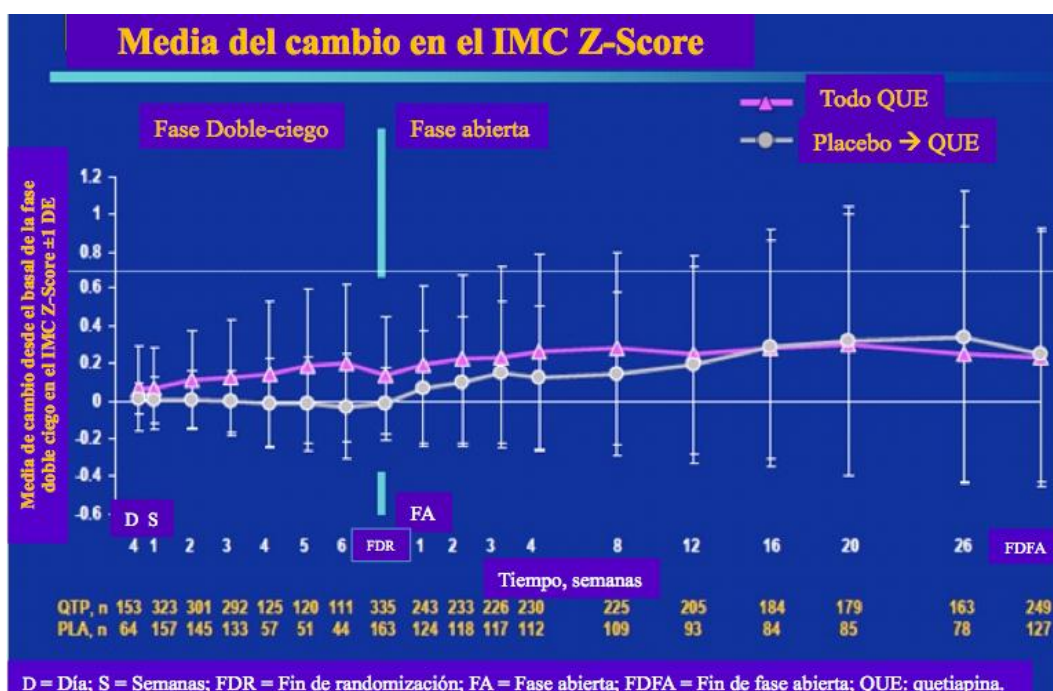
Por tanto, nuestros resultados apoyan las observaciones publicadas por otros autores en lo referente a que los ASG no son una clase homogénea en cuanto al perfil del aumento de peso. En concreto, nuestros datos sugieren que el aumento de peso con antipsicóticos puede tener 2 fases. Durante la primera fase (los 3 primeros meses de tratamiento) el peso aumenta significativamente en todos los grupos de tratamiento, siendo la olanzapina el grupo más prominente. Durante la segunda fase (de 3 a 6 meses de tratamiento) olanzapina y risperidona muestran un descenso en el grado de aumento de peso mientras quetiapina se estabiliza, no siendo significativo el aumento de peso de este fármaco en este periodo ni entre los 3 antipsicóticos entre sí. Es decir, la meseta en cuanto al aumento de peso se alcanza entre los 3 y 6 primeros meses de tratamiento para quetiapina (en torno a 6 kg), pero no para olanzapina ni risperidona, que en este periodo continúan aumentando el peso de forma significativa.

Cuando comparamos el aumento de peso producido por olanzapina en nuestro estudio de población naïve o quasi-naïve con los estudios en los que los pacientes había recibido tratamiento previo durante largos periodos de tiempo, se observa que el aumento de peso en nuestra población es pronunciadamente mayor. Así, en el estudio de 8 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia refractarios a las primeras líneas de tratamiento antipsicótico, el aumento de peso medio de

olanzapina fue de 3,6 kg<sup>42</sup>. Del mismo modo, en el estudio de Kumra 2008 y cols<sup>43</sup> realizado en población de características similares al anterior, el IMC medio de los pacientes tratados con olanzapina a nivel basal era de 28 kg/m<sup>2</sup>, y tras 12 semanas de tratamiento fue de 28,7 kg/m<sup>2</sup> (valor de p no disponible). Por el contrario, durante las 12 primeras semanas de tratamiento con olanzapina, nuestros pacientes naïve o quasi-naïve aumentaron su IMC una media de 3,12 kg/m<sup>2</sup> (p<0,001). Esto puede ser debido al efecto residual de los tratamientos previos en los efectos de aumento de peso del nuevo tratamiento instaurado, lo que conlleva una menor sensibilidad para detectar diferencias significativas o de que estas diferencias sobre el aumento de peso sean de menor magnitud.

En cuanto al aumento del IMC z-score en los distintos subgrupos de tratamiento refleja lo observado en el aumento de peso en las diferentes visitas. Así, el aumento en el IMC z-score para el subgrupo de quetiapina también presenta una meseta durante los 3 a 6 meses de tratamiento. Estos resultados observados con quetiapina son similares a los obtenidos en un estudio de seguridad abierto de quetiapina<sup>36</sup> (S150) que incluyó a 380 pacientes que provenían de los ensayos pivotaes de quetiapina S112 y S149 y que duró 26 semanas, donde se observó una meseta en el aumento de IMC z-score en torno a la semana 22 de tratamiento.

Figura 20. Aumento en el IMC z-score en el estudio de seguridad de quetiapina



Por otra parte, Fleischhaker y colaboradores<sup>162</sup> realizaron un estudio durante 45 semanas con 33 pacientes de edades comprendidas entre 9 y 21,3 años, aunque únicamente 7 de ellos no habían estado previamente a antipsicóticos. Los resultados del estudio mostraron que los pacientes previamente tratados con olanzapina ganaron una media (DE) de 16,2 (8,8) kg y los tratados con risperidona de 7,2 (5,3) kg. En este estudio, los pacientes tratados con risperidona alcanzaron la meseta de aumento de peso entre las semanas 25 y 29 de tratamiento. Los pacientes de nuestro estudio tratados con risperidona, tras 24 semanas de tratamiento ganaron una media de 7,23 (6,17) kg, similar al peso que ganaron los pacientes tratados con risperidona tras 45 semanas de tratamiento. Esto sugiere que la meseta de aumento de peso de los pacientes con risperidona podría alcanzarse aproximadamente tras 6-8 meses de tratamiento, pero se necesitan estudios de mayor duración y tamaño muestral para confirmarlo.

En cuanto al aumento de peso clínicamente significativo, al igual que en el estudio de Correll<sup>102</sup>, durante los 3 primeros meses de tratamiento, más de la mitad de los pacientes ganaron un 7 % o más de su peso basal (risperidona:

65,2 %; olanzapina: 87,5 % y quetiapina: 68,8 %). Este porcentaje aumentó ligeramente en torno a un 2,5 %-5,9 % adicional desde los 3 a los 6 meses de tratamiento. Otros estudios de 3 meses de duración presentan resultados similares<sup>90,113</sup>.

Sin embargo, las diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de tratamiento en el porcentaje de pacientes que ganaron un 7 % o más de su peso basal únicamente se han observado durante los 3 primeros meses de tratamiento, pero no tras los 6 meses de haber iniciado el tratamiento. Por otra parte, las diferencias entre subgrupos de tratamiento en pacientes que aumentan su IMC z-score en 0,5 puntos o más (otro de los criterios para definir un aumento de peso clínicamente significativo) no se observaron hasta los 6 meses de haber iniciado el tratamiento, siendo el grupo de olanzapina el que mayor porcentaje de pacientes aumentó esta puntuación en comparación con el grupo de risperidona y quetiapina. Este estudio apoya el criterio de que para evaluar el riesgo de aumento significativo de peso en subgrupos de pacientes, el punto de corte arbitrario de un 7 % o más desde el nivel basal se puede utilizar en estudios de corta duración hasta un máximo de 3 meses de duración, mientras que el cambio en 0,5 puntos o más en el IMC z-score se debe utilizar para el seguimiento en los estudios de más de 3 meses de duración, con el fin de ajustar por el crecimiento esperado asociado a la edad y sexo<sup>105,129,130</sup>.

Cuando evaluamos a 3 meses el porcentaje de pacientes que cambian su estado nutricional a sobrepeso u obesidad por subgrupos de tratamiento, observamos que con risperidona es del 10,7 %, con olanzapina el 15,7 % y con quetiapina el 9,7 %. Correll<sup>102</sup> en su estudio de 12 semanas documenta que con risperidona un 14,1 %, con olanzapina un 22,2 % y con quetiapina un 36,1 % de los pacientes pasaron a tener sobrepeso u obesidad. La diferencia en esta prevalencia se debe probablemente a que los niños y adolescentes en nuestro estudio a nivel basal presentaban IMC z-scores negativos, en cambio en el estudio de Correll los pacientes a nivel basal presentaban IMC z-scores positivos, es decir, a nivel basal los niños y adolescentes presentaban valores más altos que el percentil 50 de su población mientras que nuestros pacientes presentaban valores más bajos que el percentil 50 de la población española.

Cuando se evalúan los cambios por subgrupos de tratamiento desde el nivel basal hasta los 6 meses, se observa que el subgrupo de olanzapina presentó mayor porcentaje de pacientes obesos al final del estudio (aumentó desde un 4,6 % hasta un 30 %), aunque risperidona también aumentó significativamente este porcentaje (desde un 6 % a un 22 %), mientras que en el grupo de quetiapina apenas un paciente pasó a ser obeso durante este periodo de estudio.

### **6.3 Alteraciones en el metabolismo de lípidos e hipertensión arterial de los subgrupos de tratamiento**

Al igual que como sucede con el aumento de peso, las alteraciones en el metabolismo de lípidos observadas en cada subgrupo de tratamiento difieren entre sí en cuanto a su perfil y se desarrollan principalmente durante los 3 primeros meses. Posteriormente, y en función del antipsicótico, algunas de estas alteraciones se estabilizan mientras que otras continúan aumentando.

Nuestros resultados sugieren que tras 6 meses de tratamiento, la olanzapina aumenta significativamente todos los parámetros lipídicos, excepto el colesterol de alta densidad (HDL), de manera similar a lo descrito por otros investigadores en estudios de menor duración<sup>33,39,51,102</sup>. Hemos observado que después de los tres primeros meses de tratamiento con olanzapina, las concentraciones de los parámetros lipídicos (excepto el HDL colesterol) continúan aumentando por lo menos hasta los 6 meses de tratamiento. Se ha descrito que las alteraciones en el metabolismo de lípidos están en gran medida relacionados con el aumento concomitante de peso. Por lo tanto, los agentes asociados con la mayor ganancia de peso como es la olanzapina, parecen tener una mayor propensión a causar alteraciones en el metabolismo de lípidos<sup>184,185</sup>.

En nuestro estudio, los pacientes tratados con quetiapina aumentaron de manera significativa todos los parámetros lipídicos excepto el HDL colesterol y los triglicéridos. En dos estudios se ha observado un aumento significativo de los triglicéridos tras el tratamiento con quetiapina. El primero de ellos es el estudio de Correll<sup>102</sup> de 12 semanas de duración y en pacientes no tratados previamente, donde la media de aumento de TG fue de 24,3 mg/dL. El segundo estudio,

realizado por DellBello<sup>54</sup>, de 8 semanas de duración en niños y adolescentes con trastornos bipolares tratados previamente con antipsicóticos, los triglicéridos también aumentaron de manera significativa (media: 30 mg/dL;  $p=0,003$ ), pero no se observaron diferencias significativas en el aumento del colesterol total ni del LDL colesterol. A diferencia de estos dos estudios pero al igual que en el estudio de Fraguas<sup>103</sup> de 6 meses de duración, en nuestro estudio los triglicéridos no aumentaron de manera significativa. Por otra parte en nuestro estudio durante los 3 primeros meses de tratamiento con quetiapina (al igual que en el estudio de Correll), aumentaron de manera significativa el colesterol total y el colesterol LDL. Tras los 3 primeros meses y al mismo tiempo que el aumento de peso con quetiapina comienza a estabilizarse, estas concentraciones disminuyeron, a pesar de que las diferencias observadas en el aumento desde el nivel basal hasta los 6 meses en estas dos concentraciones de colesterol continuaron siendo significativas.

Son escasos los estudios que han evaluado las alteraciones en el perfil lipídico de quetiapina en niños y adolescentes y la población de pacientes e incluso la duración de los estudios varía, lo que dificulta la evaluación de la relación de quetiapina con las alteraciones en el metabolismo de lípidos. Se podría intuir que con quetiapina, en la medida que el aumento de peso se estabiliza, hay una tendencia a la normalización en los parámetros lipídicos, pero se precisan más estudios para corroborar esta afirmación.

Los pacientes en tratamiento con risperidona aumentaron de forma significativa únicamente los triglicéridos, al igual que en el estudio de Correll. En el estudio de Fraguas, los pacientes tratados con risperidona no aumentaron significativamente los niveles de ninguno de los parámetros lipídicos, como tampoco lo hicieron en el estudio de 3 semanas de duración realizado por Haas<sup>50</sup> los niños y adolescentes con trastorno bipolar.

Cuando se evalúan las diferencias entre los distintos antipsicóticos en lo que se refiere al perfil lipídico, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos, salvo quetiapina y olanzapina que aumentan de forma significativa el colesterol total en comparación con risperidona. Fraguas en su estudio tampoco observó diferencias estadísticamente significativas entre

olanzapina, quetiapina y risperidona en lo que se refiere al perfil lipídico<sup>103</sup>. Del mismo modo, en un estudio realizado en adolescentes y adultos españoles de edad media (DE) 27,0 (6,9) años, no tratados previamente con antipsicóticos y con un primer episodio psicótico no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las alteraciones en el metabolismo de lípidos ni de glucosa entre olanzapina, haloperidol, y risperidona<sup>186</sup>.

Como hemos mencionado anteriormente, aunque no haya prácticamente diferencias estadísticamente significativas tras 6 meses de tratamiento entre los distintos antipsicóticos en cuanto al perfil lipídico, se observa un aumento de los valores promedio de cada uno de ellos, y este aumento no es de la misma magnitud para olanzapina, quetiapina o risperidona.

Por otra parte, a lo largo de todo el estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a la tensión arterial, que permaneció prácticamente constante en todos los grupos de tratamiento. Los mismos resultados se han observado en numerosos estudios<sup>60,73,74,78,102,103,166</sup>. Son escasos los estudios y de corto periodo de tiempo que comunican un aumento significativo en la tensión arterial sistólica<sup>51,62</sup>, que es la que más se relaciona con la obesidad. Los antipsicóticos pueden conducir a la hipertensión a través de un aumento de peso, pero este efecto puede ser atenuado por las propiedades hipotensivas de los mismos, debido a su acción antagonista sobre los receptores adrenérgicos<sup>187</sup>.

#### **6.4 Resistencia a la insulina de los subgrupos de tratamiento**

En nuestro trabajo, al igual que Correll<sup>102</sup>, además de la alteración de la glucemia en ayunas, hemos considerado la presencia de resistencia a la insulina como un criterio para analizar las alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

A lo largo de los 6 meses de tratamiento, olanzapina y risperidona aumentan de manera significativa los niveles de glucosa en comparación con quetiapina, que no altera prácticamente el metabolismo hidrogenado.

La risperidona y la olanzapina aumentan también las concentraciones de insulina y el índice HOMA-IR a lo largo del estudio, sin embargo, únicamente 4 pacientes

(16 %) en el grupo de olanzapina desarrollaron resistencia a la insulina tras los 3 primeros meses de tratamiento. Correll, durante el mismo periodo de tiempo describe que 8 (17,8 %) pacientes tratados con olanzapina desarrollaron resistencia a la insulina<sup>102</sup>. El aumento en los niveles de insulina y glucosa observados podrían ser las primeras fases de una alteración en el metabolismo de la glucosa, pero resulta complejo valorarlo ya que en la sensibilidad a la insulina influyen factores como la edad, el sexo, el tipo de dieta, el ejercicio físico y principalmente el estado fisiológico. De hecho, durante la pubertad existe un cambio en la homeostasis de glucosa-insulina debido a los cambios que ocurren durante el crecimiento y se desarrolla una resistencia a la insulina fisiológica que conlleva un aumento en la secreción de insulina<sup>188,189</sup>. Puede ser que debido a que no hemos introducido alguna de las covariables anteriormente citadas en el análisis multivariante de modelos mixtos, los resultados tanto de insulina como de resistencia a la insulina únicamente sean significativos para el grupo de risperidona y no para el grupo de olanzapina, a pesar de que en el análisis bivariante estas dos variables sean significativas desde el nivel basal hasta los 6 meses.

En nuestro estudio, al igual que en el de Correll, la prevalencia de diabetes mellitus fue prácticamente nula. Se ha sugerido que la diabetes tipo 2 es una enfermedad con un largo periodo prodrómico asintomático, y por lo tanto, para detectar una diabetes de nueva aparición se necesitaría un periodo de tiempo más largo<sup>186</sup>. Así, en fases tempranas de la resistencia a la insulina, la glucosa se mantiene normal porque las células beta compensan aumentando la producción de insulina. Con los años, este mecanismo compensador irá fallando y originará la DM tipo 2<sup>190</sup>.

En cuanto a la relación entre la dosis de cada antipsicótico y el aumento en el IMC z-score, nuestros resultados sugieren que existe relación entre la media (DE) recibida durante los 3 primeros meses de risperidona ( $1,93 \pm 1,61$  mg) y quetiapina ( $323,90 \pm 210,41$  mg) y el aumento en el IMC z-score. En cambio no se observó relación de la dosis de olanzapina y el aumento en este parámetro. En el estudio de Correll<sup>102</sup> las dosis de antipsicótico recibidas no se relacionaron con ninguna alteración antropométrica en los pacientes que recibieron aripiprazol, olanzapina,

o quetiapina. Con risperidona, dosis mayores de 1,5 mg/día se asociaron con un aumento significativo en peso, circunferencia de cintura e IMC z-score. Puede ser que en nuestros resultados hayamos tenido influencia del error tipo II, ya que para el análisis del nivel basal a los 6 meses sólo se disponía de la dosis media recibida de 11 pacientes en el grupo de olanzapina o puede ser que realmente el aumento de peso sea independiente de la dosis y que incluso dosis bajas durante breves periodos de tiempo conlleven un aumento de peso considerable. En esta segunda opción se decantan algunos autores que afirman que no existe una relación con la dosis, ya que los pacientes comienzan rápidamente a ganar peso una vez iniciado el tratamiento antipsicótico<sup>192</sup>. Sin embargo algunos estudios realizados en población adulta sugieren que puede haber una relación entre la dosis de clozapina y la olanzapina, mientras que aripiprazol, quetiapina y ziprasidona no muestran una relación, y la risperidona tiene resultados mixtos<sup>191</sup>.

Se precisan más estudios de mayor tamaño muestral y con un diseño adecuado para establecer conclusiones finales en cuanto a la relación de la dosis de antipsicótico y el aumento en las alteraciones antropométricas y metabólicas. De tal manera que se pueda determinar en qué antipsicóticos de segunda generación una reducción de la dosis minimizaría los efectos adversos antropométricos y metabólicos.

### ***Hipótesis 3:***

***La prevalencia de riesgo metabólico aumenta a lo largo del tratamiento con antipsicóticos, y es diferente entre olanzapina, quetiapina y risperidona durante los 6 primeros meses de tratamiento.***

## **6.5 “En situación de riesgo de sufrir un evento adverso”**

En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes “en situación de riesgo de sufrir un evento adverso” en el grupo total de pacientes aumentó de manera significativa desde 25 (8,9 %) hasta 49 (27,5 %); principalmente porque los pacientes cumplieron el segundo criterio (IMC  $\geq$  al percentil 95) en donde los pacientes obesos aumentaron desde un 5,04 % a nivel basal hasta un 18,64 % al final del estudio.

Por subgrupos de tratamiento, el porcentaje de pacientes “en situación de riesgo de sufrir un evento adverso” aumentó significativamente para los subgrupos de olanzapina y risperidona, pero no para el de quetiapina. El motivo principal, como se ha citado anteriormente, es que la mayoría de los pacientes pasaron al estado de obesidad. Así, el estado de obesidad aumentó desde un 5,7 % a un 22 % ( $p=0,001$ ) en los pacientes con risperidona y desde el 4,6 % hasta el 30 % ( $p=0,007$ ) en los pacientes tratados con olanzapina. Sin embargo, los pacientes en el grupo de quetiapina no alcanzaron significación estadística en lo referente a los cambios en el estado nutricional ( $p= 0,56$ ).

En el estudio de Fraguas, de menor tamaño muestral ( $n=66$ ) realizado en niños y adolescentes no tratados previamente con antipsicóticos o durante menos de 30 días, el porcentaje de pacientes “en situación de riesgo de sufrir un evento adverso” aumentó desde 16,7 % ( $n=11$ ) a nivel basal hasta un 37,9 % ( $n=25$ ) ( $p=0,018$ ) en sólo 6 meses de tratamiento<sup>103</sup>. En el estudio a 3 meses llevado a cabo por Moreno y colaboradores<sup>113</sup> en una población de características similares, este porcentaje aumentó de un 13,5 % ( $n=12$ ) a un 21,4 % ( $n=18$ ).

A diferencia de nuestro estudio, en el estudio de Fraguas<sup>103</sup> únicamente se observaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes “en situación de riesgo de sufrir un evento adverso” para el grupo de olanzapina, pero no para risperidona. Esto puede ser debido al pequeño tamaño muestral, ya que únicamente 22 pacientes fueron tratados con risperidona.

## 6.6 Desarrollo de Síndrome Metabólico

En relación con la prevalencia del síndrome metabólico, existen pocos estudios a nivel nacional e internacional en esta población infanto-juvenil. En nuestra población la prevalencia global del SM fue muy baja al igual que en el estudio de Correll<sup>102</sup>, donde únicamente 4 pacientes (1,6 %) desarrollaron SM durante los 3 primeros meses de tratamiento.

Nuestros resultados muestran que a diferencia del aumento de peso que tiene lugar durante los primeros comienzos del tratamiento, el SM tras 6 meses de tratamiento se desarrolla en muy pocos casos.

Parecen necesarios más estudios para evaluar la evolución y la magnitud en el desarrollo de la diabetes y el Síndrome Metabólico y de descubrir los mecanismos que subyacen en el aparente retraso en la adquisición de SM y resistencia a la insulina con un rápido aumento de peso en la edad infanto-juvenil. En este sentido, la escasa relevancia de los resultados en cuanto al desarrollo de Síndrome Metabólico refleja la controversia asociada a su definición en niños y adolescentes, ya que este concepto fue definido en población adulta y parece no tener la suficiente sensibilidad como para identificarlo en población infanto-juvenil y en tan poco periodo de estudio<sup>188,193</sup>. Por tanto, el Síndrome Metabólico parece ser un concepto clínico (más que un puro diagnóstico) y una herramienta que permite a los clínicos la identificación de individuos susceptibles de estar a riesgo de padecer distintas enfermedades crónicas en un futuro más lejano, especialmente en niños y adolescentes que a corto plazo aún presentan mecanismos compensatorios de regulación metabólica. Por este motivo sería conveniente usar otras definiciones para referirse a las alteraciones metabólicas secundarias a los ASG en los estudios a corto plazo como las utilizadas por Correll<sup>102</sup> (“Riesgo cardiometabólico”) o De Hert<sup>127</sup> (“Efectos adversos metabólicos y endocrinos”). Asimismo, es muy importante la identificación precoz de las alteraciones cardiometabólicas porque permitirá el abordaje temprano del posible desarrollo a largo plazo de problemas cardiovasculares; teniendo en cuenta que la existencia de un solo criterio de SM ya puede modificar el riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta<sup>194</sup>.

**Hipótesis 4:**

***La presencia o ausencia de síntomas psicóticos a nivel basal no influye en el aumento de la puntuación z del IMC desde el inicio hasta los 6 primeros meses de tratamiento con antipsicóticos.***

En relación a la presencia o ausencia de síntomas psicóticos a nivel basal y el aumento de peso de los pacientes, durante los 3 y 6 primeros meses de tratamiento no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al cambio en el IMC z-score desde el nivel basal, como han descrito otros autores en estudios de 3 meses de seguimiento<sup>113</sup>. Sin embargo, cuando hemos evaluado este cambio en el periodo de 3 a 6 meses, los pacientes que presentaban síntomas psicóticos a nivel basal han experimentado un cambio significativo en comparación con los pacientes sin síntomas psicóticos. Para evaluar si estas diferencias entre los distintos intervalos evaluados se podrían atribuir a que los pacientes con síntomas psicóticos a nivel basal recibieron más dosis en el intervalo de 3 a 6 meses, evaluamos los equivalentes de clorpromacina acumulada en pacientes que presentaban y no presentaban síntomas psicóticos a nivel basal en dos intervalos de tiempo (basal-3 meses y 3 meses-6 meses). En los dos intervalos de tiempo los pacientes que presentaban síntomas psicóticos a nivel basal estuvieron expuestos a unas 3 veces los equivalentes de clorpromacina acumulados que los que no presentaban síntomas psicóticos, siendo en ambos intervalos de tiempo estadísticamente diferentes entre los pacientes con síntomas psicóticos y sin síntomas psicóticos ( $p < 0,0001$ ). En la bibliografía existe controversia sobre si el aumento de peso se atribuye a las alteraciones psiquiátricas por sí mismas o si por el contrario se debe principalmente a un efecto del tratamiento. En nuestro estudio hemos observado que tanto los niños con y sin síntomas psicóticos a nivel basal aumentan su IMC z-score significativamente, pero las diferencias en el aumento de IMC z-score entre pacientes que presentaban o no presentaban síntomas psicóticos a nivel basal se observan desde los 3 a los 6 primeros meses de tratamiento. Sin embargo, no hemos podido atribuir esta diferencia en los dos intervalos de tiempo a un efecto de la cantidad de miligramos equivalentes de clorpromazina recibida, ya que en ambos

intervalos de tiempo (basal-3 meses y 3 meses-6 meses) la dosis recibida es en torno a 3 veces mayor para los niños y adolescentes que presentaban síntomas psicóticos a nivel basal que para los que no los presentaban, siendo estadísticamente diferente entre ambos grupos.

En cualquier caso, y debido a que no existen diferencias entre los pacientes que presentaban síntomas psicóticos o no los presentaban al inicio del estudio en el aumento de IMC z-score desde el nivel basal a los 6 meses, los resultados sugieren que el aumento en el IMC z-score secundario a antipsicóticos no está relacionado con el estado de psicosis que los sujetos presentaban a nivel basal.

Por otra parte, cuando evaluamos el aumento del IMC z-score por grupo diagnóstico observamos que durante los 3 primeros meses de tratamiento todos los grupos aumentan significativamente su IMC z-score, pero cuando se evalúa el aumento de IMC z-score de 3 a 6 meses, en todos los grupos excepto los pacientes con trastornos del espectro de esquizofrenia, el aumento de IMC z-score no es significativo. Estos resultados concuerdan con los resultados citados previamente, ya que por lo general, los niños y adolescentes con trastornos del espectro de esquizofrenia son los que presentan mayor prevalencia de síntomas psicóticos.

### **6.7 Limitaciones del estudio**

Los resultados del presente estudio han de interpretarse considerando las siguientes limitaciones.

Es un estudio naturalístico y por tanto puede haber sesgos de selección. Aunque la elección del antipsicótico podría haber estado influenciada en parte, por la existencia de factores de riesgo previos al inicio del tratamiento, los parámetros metabólicos a nivel basal entre los distintos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados.

Otra de las limitaciones es que únicamente al 30,1 % de los pacientes se les evaluó la adherencia mediante concentraciones plasmáticas de antipsicóticos. Sin embargo, de un total de 239 concentraciones plasmáticas evaluadas, únicamente

en 3 de ellas no se detectaron concentraciones plasmáticas compatibles con la adherencia al tratamiento. Usualmente, la administración de la medicación a los niños y adolescentes recae en los padres, o por lo menos la supervisan, por lo que la adherencia parece ser más alta que en población adulta.

En aquellos pacientes a los que no se les midieron las concentraciones plasmáticas, se les preguntó tanto a los padres como a los niños y adolescentes sobre la adherencia, y tras el juicio clínico, dos visitas fueron excluidas del análisis. Todas estas evaluaciones dificultan la posibilidad de que incluyéramos a pacientes no adherentes al tratamiento en el análisis.

Además, también se observa una tasas moderadas de discontinuación en el estudio, por decisión del paciente o del psiquiatra. Así, el porcentaje de pacientes que no continuaron el estudio desde el inicio hasta la última visita a los 6 meses fue del 47,7 % (N=75) para el grupo de risperidona, del 52,3 % (N=23) para el grupo de olanzapina y del 44,68 % (N=21) para el grupo de quetiapina y en el conjunto de todos los pacientes, no finalizaron 101 pacientes (36,20 %), de los 279 que componían el grupo. La diferencia en las tasas de abandono entre el grupo de todos los pacientes (n=279) y los subgrupos de tratamiento radica en que en el grupo de todos los pacientes (n=279) aunque se cambiara el tratamiento antipsicótico, no se retiraban del seguimiento ni del análisis, mientras que en los subgrupos de tratamiento cuando se cambiaba el antipsicótico al paciente eran retirados del análisis por subgrupos de tratamiento, ya que no se puede atribuir una reacción adversa a un medicamento si no continúa con el mismo fármaco causante de esa reacción adversa.

En adultos, las tasas de discontinuación con antipsicóticos en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia oscilan entre el 50 y el 90%. En el estudio de Ensayos Clínicos con Antipsicóticos sobre Efectividad en la Intervención (CATIE) el 74% de los pacientes discontinuaron el tratamiento antes de los 18 meses<sup>110</sup>; en el Ensayo Europeo de Primeros Episodios de Esquizofrenia (EUFEST) de 12 meses de duración, la tasa de discontinuación fue del 42%<sup>195</sup> y en el estudio de Comparación de Antipsicóticos Atípicos en Primer Episodio (CAFE) de 52 semanas de duración, la tasa de discontinuación fue del 70%<sup>196</sup>.

En niños y adolescentes, en el estudio TEOSS, el 74 % de los pacientes

discontinuaron el estudio a lo largo de las 44 semanas de duración<sup>197</sup>. Sin embargo, en un estudio previo llevado a cabo por nuestro equipo de investigación, únicamente el 31,1% abandonaron el estudio en los 6 meses de duración<sup>198</sup>.

Lo que diferencia nuestro estudio del estudio de Fraguas, es que en nuestro estudio existe una variedad de diagnósticos, siendo en torno al 50 % de los pacientes en cada subgrupo de tratamiento (olanzapina, quetiapina y risperidona) los que presentaban psicosis y en el estudio de Fraguas fue del 93,4% (n=57). De hecho, en el estudio de Fraguas, todos los pacientes que completaron el seguimiento tuvieron un diagnóstico de psicosis, mientras que 4 pacientes de los 19 (21,1 %) que no completaron el seguimiento, tuvieron un diagnóstico distinto de psicosis. La duración de los tratamientos en pacientes psicóticos es mayor que cuando no hay patología psicótica. También hay que considerar que es difícil mantener a los pacientes naïve o quasi-naïve con el mismo antipsicótico con el que iniciaron el tratamiento, ya que los cambios debidos a la eficacia y/o tolerabilidad son frecuentes en las fases iniciales del tratamiento.

Por otra parte, utilizamos un método de posología de dosis flexibles, donde el psiquiatra prescribía la dosis más adecuada basándose en su juicio clínico. Debido a la variabilidad intra e interindividual en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD) de los distintos antipsicóticos en esta población de pacientes, para evaluar las alteraciones metabólicas en relación con la dosis hubiera sido conveniente utilizar un método de titulación de dosis teniendo en cuenta los parámetros PK/PD, donde se titula la dosis más adecuada en función de la concentración plasmática y la respuesta clínica (beneficio clínico y tolerancia). Desafortunadamente, la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) no estaba disponible en todos los centros hospitalarios.

Otra de las limitaciones del estudio fue la utilización de medicación adyuvante como antidepresivos, benzodiacepinas y/o estabilizadores del ánimo en un determinado número de pacientes. Es posible que las diferencias observadas en el aumento de peso entre los distintos antipsicóticos hayan podido estar influenciadas por esta medicación adyuvante. Un ejemplo de ello es el estudio de Fraguas, que halló un posible efecto protector de los antidepresivos en el incremento de peso con ASG<sup>103</sup>. Igualmente, el tratamiento con un ASG y un

estimulante parece no atenuar el aumento de peso inducido por los antipsicóticos<sup>199,200</sup> mientras que la combinación de un ASG con un estabilizante del ánimo parece asociarse con un mayor aumento de peso que el estabilizante en monoterapia<sup>58</sup>.

En nuestro estudio creímos conveniente no retirar esta co-medicación en esta población infanto-juvenil. En cualquier caso, en el análisis multivariante (Mixed Model) donde se introdujeron como covariables esta medicación adyuvante, los resultados en cuanto al peso y otras variables antropométricas fueron similares a lo obtenido en el análisis bivariante.

A pesar de ser el estudio con mayor población de pacientes naïve y de haber suministrado información clínicamente relevante, la duración del estudio es relativamente corta, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes son tratados durante periodos de tiempo mucho más largos y que los resultados obtenidos en tratamientos más largos pueden diferir de los obtenidos a corto plazo. Así, en el estudio de Laita 2007 donde se comparaban pacientes tratados con varios antipsicóticos durante menos de un mes con aquellos tratados durante más de un año, se observó que el grupo tratado durante más tiempo experimentó un aumento significativo de peso e IMC y presentaban valores mayores de LDL colesterol y colesterol total<sup>166</sup>.

Otra de las limitaciones es que casi no hubo pacientes en tratamiento con aripiprazol, un antipsicótico ampliamente utilizado en la actualidad en esta población de pacientes ni un antipsicótico de primera generación, para poder establecer diferencias con esta clase de antipsicóticos. Aripiprazol se comercializó en España en enero de 2005, y se comenzó a prescribir en la población infanto-juvenil en años posteriores, por lo que únicamente 2 pacientes fueron tratados con este antipsicótico. Por el contrario, son muchos los pacientes tratados con risperidona, ya que es el fármaco del que se disponía mayor evidencia de utilización en población infanto-juvenil cuando se llevó a cabo el estudio. Este hecho puede que haya favorecido la posibilidad de cometer un error estadístico tipo II con olanzapina o quetiapina, debido a una menor potencia estadística en estos dos grupos respecto a risperidona.

De igual forma, tampoco se reclutaron pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación. La escasa utilización de antipsicóticos de primera generación refleja la pautas de prescripción en la práctica clínica diaria, donde el 96-99 % de los pacientes reciben antipsicóticos de segunda generación<sup>15,201,202</sup>.

A pesar de estas limitaciones, este estudio es el de mayor duración y con mayor tamaño muestral de pacientes no tratados previamente con antipsicóticos que evalúa el aumento de peso y las alteraciones metabólicas secundarias a los ASG.

Aunque es un estudio naturalístico, este tipo de estudios ofrecen algunas ventajas como dar información aplicable directamente a la práctica clínica diaria. De este modo este estudio presenta escasas restricciones en los criterios de inclusión por lo que se asemeja a la práctica clínica diaria y por tanto los resultados de este estudio se pueden generalizar a una mayor población que los obtenidos en los estudios randomizados o controlados.

Finalmente, los resultados de este estudio son clínicamente relevantes ya que dan información al clínico sobre la elección del antipsicótico más adecuado en pacientes con alteraciones metabólicas previas al inicio de tratamiento, en la toma de decisiones a la hora de continuar con el mismo antipsicótico o cambiarlo a otro con un perfil cardiometabólico más seguro tras la aparición de alguna alteración metabólica o antropométrica durante los primeros meses de tratamiento.



## **7.- CONCLUSIONES**

---



## 7. CONCLUSIONES

1. El aumento significativo de peso debido a los antipsicóticos de segunda generación se inicia durante el primer mes y continúa aumentando a lo largo de los 6 primeros meses de tratamiento, por lo que incluso en cortos periodos de tratamiento los pacientes están expuestos a un riesgo de aumento de peso considerable.
2. La magnitud del efecto del aumento de peso y otros efectos metabólicos varían entre los distintos antipsicóticos a lo largo del tiempo, siendo la olanzapina el que mayor aumento de peso y alteraciones metabólicas produce, tanto en el metabolismo de glúcidos como en el de lípidos. Desde los 3 a los 6 primeros meses de tratamiento con quetiapina el aumento de peso y las alteraciones metabólicas tienden a estabilizarse.
3. Las alteraciones secundarias a los antipsicóticos de segunda generación estudiados conducen a un aumento en la prevalencia del riesgo de padecer alteraciones metabólicas. Sin embargo, estas alteraciones metabólicas tras 6 meses de estudio no llegan a consolidarse como una resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico.
4. Los pacientes no tratados previamente son la población más adecuada para implementar las medidas preventivas de aumento de peso y alteraciones metabólicas secundarias a los antipsicóticos de segunda generación con el fin de minimizarlas, ya que al inicio del tratamiento presentan pesos normales y similares a los niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.



## **8.- BIBLIOGRAFÍA**

---



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Kessler R. C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K. R., Walters E. E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. Jun 2005;62(6):593-602.
2. Kessler R. C., Wang P. S. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:115-129.
3. World Health Organization (WHO). "Child and Adolescent Mental Health Policies and Plans", Mental Health Policy and Service Guidance Package. 2005, Genova.
4. E. Mollejo Aparicio (coord). *Los trastornos mentales graves en la infancia y la adolescencia*. Madrid: Colección Estudios. Asociación Española de Neuropsiquiatría, 2012. No. 48.
5. Paus T., Keshavan M., Giedd J. N. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. Dec 2008;9(12):947-957.
6. Zuddas A., Zanni R., Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. Aug 2011;21(8):600-620.
7. Arango C., Parellada M., Moreno D. M. Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. Nov 2004;14 Suppl 4:S471-479.
8. Findling R. L., Steiner H., Weller E. B. Use of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 7:29-40.
9. Vitiello B., Correll C. U., van Zwieten-Boot B., Zuddas A., Parellada M., Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol*. Sep 2009;19(9):629-635.
10. Olfson M., Blanco C., Liu S. M., Wang S., Correll C. U. National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. Aug 6 2012:1-10.
11. Rani F., Murray M. L., Byrne P. J., Wong I. C. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics*. May 2008;121(5):1002-1009.
12. Grace Chai Hina Mehta, Dave Moeny, Laura Governale. Atypical Antipsychotic Drug Use in the U.S. Outpatient Pediatric Population. Office of Surveillance and Epidemiology, CDER, FDA. 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM272641.pdf>. Consultado Septiembre, 2012.
13. Kalverdijk L. J., Tobi H., van den Berg P. B., et al. Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. *Psychiatr Serv*. May 2008;59(5):554-560.
14. Parens E., Johnston J. Understanding the agreements and controversies surrounding childhood psychopharmacology. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2(1):5.
15. Cooper W. O., Arbogast P. G., Ding H., Hickson G. B, Fuchs D. C., Ray W. A. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr*. Mar-Apr 2006;6(2):79-83.
16. Zito J. M., Derivan A. T., Kratochvil C. J., Safer D. J., Fegert J. M., Greenhill L. L. Off-label psychopharmacologic prescribing for children: history supports close clinical monitoring. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2(1):24.
17. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with

- schizophrenia. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul 2001;40(7 Suppl):4S-23S.
18. McClellan J., Kowatch R., Findling R. L. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jan 2007;46(1):107-125.
  19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: the recognition and management of schizophrenia in children and young people. NICE clinical guideline. August 2012; 1-57. Disponible en: [www.nice.org.uk/nicemedia/live/12951/60477/60477.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12951/60477/60477.pdf).
  20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guideline 38. Disponible en: [www.nice.org.uk/CG38](http://www.nice.org.uk/CG38). Consultado en Octubre 2012.
  21. Pathak P., West D., Martin B. C., Helm M. E., Henderson C. Evidence-based use of second-generation antipsychotics in a state Medicaid pediatric population, 2001-2005. *Psychiatr Serv*. Feb 2010;61(2):123-129.
  22. One Hundred Eight Congress of the United States of America: Pediatric Research Equity Act of 2003, S650; July 23, 2003.
  23. REGLAMENTO (CE) Número 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004.
  24. REGLAMENTO (CE) Número 1902/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 20 de diciembre de 2006 por el que se modifica el Reglamento (CE) n° 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos.
  25. Jensen P. S., Buitelaar J., Pandina G. J., Binder C., Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Mar 2007;16(2):104-120.
  26. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ref 2005/01. "Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril (tioridazina)". Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI\\_2005-01\\_meleril-tioridazina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-01_meleril-tioridazina.htm). Consultado en Septiembre, 2012.
  27. España. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: Boletín Oficial del Estado, núm. 174; 20 de Julio de 2009: 60904-60913.
  28. Montero D., Vargas E., De la Cruz C., De Andres-Trelles F. Nuevo real decreto de acceso a medicamentos en situaciones especiales. *Med Clin(Barc)*. 2009;133(11):427-432.
  29. REGLAMENTO (CE) 726/2004 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos: Diario Oficial de la Unión Europea; 2004.
  30. US Food and Drug Administration (FDA). Zyprexa (olanzapine): Use in adolescents. Disponible en: [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm198402.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm198402.htm). Consultado en Septiembre, 2012.
  31. Haas M., Unis A. S., Armenteros J., Copenhaver M. D., Quiroz J. A., Kushner S. F. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy

- and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Dec 2009;19(6):611-621.
32. Haas M., Eerdeken M., Kushner S., et al. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *Br J Psychiatry*. Feb 2009;194(2):158-164.
  33. Kryzhanovskaya L., Schulz S. C., McDougale 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*. Jan 2009;48(1):60-70.
  34. Findling R. L., McKenna K., Earley W. R., Stankowski J., Pathak S. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Oct 2012;22(5):327-342.
  35. US Food and Drug Administration (FDA). New Drug Application Clinical Review. Disponible en: [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/.../UCM164423.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/.../UCM164423.pdf). Consultado en Septiembre 2012.
  36. Rak I. W. Seroquel (quetiapine fumarate) for treatment of pediatric patients with bipolar mania (10-17 years) or schizophrenia (13-17 years). Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM177104.pdf>. Consultado en Septiembre, 2012.
  37. Findling R. L., Robb A., Nyilas M., et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Nov 2008;165(11):1432-1441.
  38. Sikich L., Hamer R. M., Bashford R. A., Sheitman B. B., Lieberman J. A. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*. Jan 2004;29(1):133-145.
  39. Sikich L., Frazier J. A., McClellan J., et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*. Nov 2008;165(11):1420-1431.
  40. Arango C., Robles O., Parellada M., et al. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Jul 2009;18(7):418-428.
  41. 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*. Aug 2006;16(4):393-403.
  42. Shaw P., Sporn A., Gogtay N., et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry*. Jul 2006;63(7):721-730.
  43. Kumra S., Kranzler H., Gerbino-Rosen G., et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry*. Mar 1 2008;63(5):524-529.
  44. Kumra S., Frazier J. A., Jacobsen L. K., et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry*. Dec 1996;53(12):1090-1097.
  45. Fraguas D., Correll C. U., Merchan-Naranjo J., 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*. Aug 2011;21(8):621-645.

46. Fraguas D., Merchan-Naranjo J., Arango C. Características diferenciales de eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de trastornos psicóticos en niños y adolescentes. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2010;3(4):152-167.
47. Correll C. U., Kratochvil C. J., March J. S. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* May 2011;72(5):655-670.
48. Moreno C., Laje G., Blanco C., Jiang H., Schmidt A. B., Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry.* Sep 2007;64(9):1032-1039.
49. Holtmann M., Bolte S., Poustka F. Rapid increase in rates of bipolar diagnosis in youth: "true" bipolarity or misdiagnosed severe disruptive behavior disorders? *Arch Gen Psychiatry.* Apr 2008;65(4):477.
50. Haas M., Delbello M. P., Pandina G., et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* Nov 2009;11(7):687-700.
51. Tohen M., Kryzhanovskaya L., Carlson G., et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry.* Oct 2007;164(10):1547-1556.
52. Delbello M. P., Schwiers M. L., Rosenberg H. L., Strakowski S. M. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Oct 2002;41(10):1216-1223.
53. DelBello M. P., Kowatch R. A., Adler C. M., et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Mar 2006;45(3):305-313.
54. DelBello M. P., Chang K., Welge J. A., et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* Aug 2009;11(5):483-493.
55. Findling R. L., Nyilas M., Forbes R. A., et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* Oct 2009;70(10):1441-1451.
56. Tramontina S., Zeni C. P., Ketzer C. R., Pheula G. F., Narvaez J., Rohde L. A. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry.* May 2009;70(5):756-764.
57. Seida J. C., Schouten J. R., Boylan K., et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics.* Mar 2012;129(3):e771-784.
58. Correll C. U. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Jun 2007;46(6):687-700.
59. Campbell M., Armenteros J. L., Malone R. P., Adams P. B., Eisenberg Z. W., Overall J. E. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Jun 1997;36(6):835-843.
60. McCracken J. T., McGough J., Shah B., et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med.* Aug 1 2002;347(5):314-321.
61. RUPP. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry.* Jul 2005;162(7):1361-1369.
62. Shea S., Turgay A., Carroll A., et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics.* Nov 2004;114(5):e634-641.

63. Pandina G. J., Bossie C. A., Youssef E., Zhu Y., Dunbar F. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord.* Feb 2007;37(2):367-373.
64. Luby J., Mrakotsky C., Stalets M. M., et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Oct 2006;16(5):575-587.
65. Marcus R. N., Owen R., Kamen L., 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.* Nov 2009;48(11):1110-1119.
66. Owen R., Sikich L., Marcus R. N., et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics.* Dec 2009;124(6):1533-1540.
67. Hollander E., Wasserman S., Swanson E. N., et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Oct 2006;16(5):541-548.
68. Miral S., Gencer O., Inal-Emiroglu F. N., Baykara B., Baykara A., Dirik E. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD : a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* Feb 2008;17(1):1-8.
69. Gencer O., Emiroglu F. N., Miral S., Baykara B., Baykara A., Dirik E. Comparison of long-term efficacy and safety of risperidone and haloperidol in children and adolescents with autistic disorder. An open label maintenance study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* Jun 2008;17(4):217-225.
70. Malone R. P., Cater J., Sheikh R. M., Choudhury M. S., Delaney M. A. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Aug 2001;40(8):887-894.
71. Kutcher S., Aman M., Brooks S. J., et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol.* Jan 2004;14(1):11-28.
72. 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.* Jun 2006;16(3):260-272.
73. Buitelaar J. K., van der Gaag R. J., Cohen-Kettenis P., Melman C. T. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry.* Apr 2001;62(4):239-248.
74. Snyder R., Turgay A., Aman M., Binder C., Fisman S., Carroll A. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Sep 2002;41(9):1026-1036.
75. Aman M. G., De Smedt G., Derivan A., Lyons B., Findling R. L. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry.* Aug 2002;159(8):1337-1346.
76. Reyes M., Buitelaar J., Toren P., Augustyns I., Eerdeken M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone maintenance treatment in children and adolescents with disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry.* Mar 2006;163(3):402-410.
77. Croonenberghs J., Fegert J. M., Findling R. L., De Smedt G., Van Dongen S. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage

- intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jan 2005;44(1):64-72.
78. Armenteros J. L., Lewis J. E., Davalos M. Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. May 2007;46(5):558-565.
79. The Pediatric European Risperidone Studies (PERS). *Proyecto número 241959 del Séptimo Programa Marco Europeo*. Disponible en: [www.pers-project.com](http://www.pers-project.com). Consultado en Noviembre 2012.
80. Connor D. F., McLaughlin T. J., Jeffers-Terry M. Randomized controlled pilot study of quetiapine in the treatment of adolescent conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Apr 2008;18(2):140-156.
81. Scahill L., Erenberg G., Berlin C. M., Jr., et al. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx*. Apr 2006;3(2):192-206.
82. Gilbert D. L., Batterson J. R., Sethuraman G., Sallee F. R. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Feb 2004;43(2):206-214.
83. Scahill L., Leckman J. F., Schultz R. T., Katsovich L., Peterson B. S. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology*. Apr 8 2003;60(7):1130-1135.
84. Gaffney G. R., Perry P. J., Lund B. C., Bever-Stille K. A., Arndt S., Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Mar 2002;41(3):330-336.
85. Budman C., Coffey B. J., Shechter R., et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Oct 2008;18(5):509-515.
86. Birmaher B., Brent D., Bernet W., et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Nov 2007;46(11):1503-1526.
87. Cohen J. A., Bukstein O., Walter H., et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Apr 2010;49(4):414-430.
88. American Academy of Children and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jan 2012;51(1):98-113.
89. American Academy of Children and Adolescent Psychiatry (AACAP). Practice parameter for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents. Disponible en: <http://www.aacap.org>. Consultado en Noviembre 2012.
90. Jensen J. B., Kumra S., Leitten W., et al. A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Aug 2008;18(4):317-326.
91. Swadi H. S., Craig B. J., Pirwani N. Z., Black V. C., Buchan J. C., Bobier C. M. A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. *Int Clin Psychopharmacol*. Jan 2010;25(1):1-6.
92. Castro-Fornieles J., Parellada M., Soutullo C. A., et al. Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis: a longitudinal naturalistic approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Aug 2008;18(4):327-336.
93. Gothelf D., Apter A., Reidman J., et al. Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia. *J Neural Transm*. May 2003;110(5):545-560.

94. Schimmelmann B. G., Mehler-Wex C., Lambert M., et al. A prospective 12-week study of quetiapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Dec 2007;17(6):768-778.
95. Biederman J., Mick E., Wozniak J., Aleardi M., Spencer T., Faraone S. V. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Apr 2005;15(2):311-317.
96. Nagaraj R., Singhi P., Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol.* Jun 2006;21(6):450-455.
97. Haas M, Karcher K, Pandina G. J. Treating disruptive behavior disorders with risperidone: a 1-year, open-label safety study in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Aug 2008;18(4):337-345.
98. Correll C. U., Kane J. M. One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Oct 2007;17(5):647-656.
99. Correll C. U., Leucht S., Kane J. M. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry.* Mar 2004;161(3):414-425.
100. Bobes J., Arango C., Aranda P., Carmena R., Garcia-Garcia M., Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res.* Feb 2007;90(1-3):162-173.
101. Newcomer J. W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93.
102. Correll C. U., Manu P., Olshanskiy V., Napolitano B., Kane J. M., Malhotra A. K. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama.* Oct 28 2009;302(16):1765-1773.
103. Fraguas D., Merchan-Naranjo J., Laita P., et al. Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* Jul 2008;69(7):1166-1175.
104. Correll C. U., Penzner J. B., Parikh U. H., et al. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* Jan 2006;15(1):177-206.
105. Correll C.U. Antipsychotic Agents: Traditional and Atypical. In: Oxford University Press, ed. *Martin, A. Scahill, L. Kratochvil, C. J. Pediatric Psychopharmacology. Principles and Practice.* Second ed. New York; 2010:312-337.
106. Burke V. Obesity in childhood and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* Sep 2006;33(9):831-837.
107. Tirosh A., Shai I., Afek A., et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med.* Apr 7 2011;364(14):1315-1325.
108. Arango C. Child and adolescent neuropsychopharmacology: now or never. *Eur Neuropsychopharmacol.* Aug 2011;21(8):563-564.
109. Weiden P. J., Mackell J. A., McDonnell D. D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res.* Jan 1 2004;66(1):51-57.
110. Lieberman J. A., Stroup T. S., McEvoy J. P., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* Sep 22 2005;353(12):1209-1223.
111. McEvoy J. P., Meyer J. M., Goff D. C., et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* Dec 1 2005;80(1):19-32.

112. De Hert M., Schreurs V., Vancampfort D., R V. A. N. Winkel. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. Feb 2009;8(1):15-22.
113. Moreno C., Merchan-Naranjo J., Alvarez M., et al. Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: comparison with other psychotic and nonpsychotic diagnoses. *Bipolar Disord*. Mar 2010;12(2):172-184.
114. Wang Y., Beydoun M. A., Liang L., Caballero B., Kumanyika S. K. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)*. Oct 2008;16(10):2323-2330.
115. Serra L. , Ribas L., Aranceta J. , Pérez C., Saavedra P. , Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio En Kid (1998-2000). *Medicina Clínica*. 2003;121(19):725-732.
116. Carrascosa A. , Fernandez J. M., Fernandez C., Ferrández A., Lopez-Siguero J. P., Sanchez E. . 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 (Barc)*. 2008;68:552-569.
117. Jin H., Meyer J. M., Mudaliar S., Jeste D. V. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res*. Mar 2008;100(1-3):70-85.
118. Kroeze W. K., Hufeisen S. J., Popadak B. A., et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. Mar 2003;28(3):519-526.
119. Gothelf D., Falk B., Singer P., et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry*. Jun 2002;159(6):1055-1057.
120. Roerig J. L., Mitchell J. E., de Zwaan M., et al. A comparison of the effects of olanzapine and risperidone versus placebo on eating behaviors. *J Clin Psychopharmacol*. Oct 2005;25(5):413-418.
121. Sharpe J. K., Byrne N. M., Stedman T. J., Hills A. P. Resting energy expenditure is lower than predicted in people taking atypical antipsychotic medication. *J Am Diet Assoc*. Apr 2005;105(4):612-615.
122. Skouroliakou M., Giannopoulou I., Kostara C., Vasilopoulou M. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in obese psychiatric patients taking olanzapine. *Nutrition*. Feb 2009;25(2):188-193.
123. Cuerda C., Merchan-Naranjo J., Velasco V., al. et. Influence of resting energy expenditure on weight gain in adolescents taking second-generation antipsychotics. *Clinical Nutrition*. 2011;30:616-623.
124. Sharpe J. K., Stedman T. J., Byrne N. M., Wishart C., Hills A. P. Energy expenditure and physical activity in clozapine use: implications for weight management. *Aust N Z J Psychiatry*. Sep 2006;40(9):810-814.
125. Stigler K. A., Potenza M. N., Posey D. J., McDougale C. J. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents: prevalence, clinical relevance, and management. *Paediatr Drugs*. 2004;6(1):33-44.
126. Cohen D., Bonnot O., Bodeau N., Consoli A., Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. Jun 2012;32(3):309-316.
127. De Hert M., Dobbelaere M., Sheridan E. M., Cohen D., Correll C. U. 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*. Apr 2011;26(3):144-158.
128. Ratzoni G., Gothelf D., Brand-Gothelf A., et al. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Mar 2002;41(3):337-343.

129. Correll C. U., Carlson H. E. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul 2006;45(7):771-791.
130. Correll C. U. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jan 2008;47(1):9-20.
131. Biederman J., Mick E., Hammerness P., et al. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol Psychiatry*. Oct 1 2005;58(7):589-594.
132. Romeo J., Wärnberg J., Marcos A. Valoración del estado nutricional en niños y adolescentes. *Pediatr Integral*. 2007;11(4):297-304.
133. Weiss R., Kaufman F. R. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care*. Feb 2008;31 Suppl 2:S310-316.
134. Magnussen C. G., Koskinen J., Chen W., et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. Oct 19 2010;122(16):1604-1611.
135. Saland J. M. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. Apr 2007;19(2):183-191.
136. Bibbins-Domingo K., Coxson P., Pletcher M. J., Lightwood J., Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med*. Dec 6 2007;357(23):2371-2379.
137. Chiarelli F., Marcovecchio M. L. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. Dec 2008;159 Suppl 1:S67-74.
138. Weiss R., Dziura J., Burgert T. S., et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. Jun 3 2004;350(23):2362-2374.
139. Ascaso J. F., P. Romero., Real J. T., Priego A., Valdecabres C., Carmena R. Cuantificación de las insulinas Resistencia mediante la insulinemia plasmática en ayunas e índice HOMA-IR en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001;117:530-533
140. Tapia L., López J. P., Jurado A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:352-361.
141. García E., Lafuente I., Talavera J. , Ramos J. , Jiménez-Uria M. R., Rodríguez F. J. Resistencia insulínica en niños obesos y adolescentes obesos. *An Pediatr* 2003;58(2):177 (P179).
142. Tresaco B., Bueno G., Pineda I., Moreno L. A., Garagorri J. M. , Bueno M. Puntos de corte del índice HOMA-IR (Homeostatic Model Assesment) para la identificación de niños con síndrome metabólico. *J Physiol Biochem*. 2005;61:381-388.
143. Goran M. I., Gower B. A. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. Nov 2001;50(11):2444-2450.
144. Yeste D., Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(2):135.e131-e139.
145. Fleischhaker C., Heiser P., Hennighausen K., et al. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm*. Feb 2007;114(2):273-280.
146. Food and Drug Administration (FDA). Warning about hyperglycemia and atypical antipsychotic drugs. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=28#4> Consultado en Octubre 2012.
147. Cohen D., Huinink S. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus in child and adolescent psychiatry. *CNS Drugs*. 2007;21(12):1035-1038.

148. Sorof J. M., Poffenbarger T., Franco K., Bernard L., Portman R. J. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr.* Jun 2002;140(6):660-666.
149. Urbina E., Alpert B., Flynn J., et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension.* Sep 2008;52(3):433-451.
150. Berenson G. S., Srinivasan S. R., Bao W., Newman W. P., Tracy R. E., Wattigney W. A. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* Jun 4 1998;338(23):1650-1656.
151. Correll C. U., Lencz T., Malhotra A. K. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med.* Feb 2011;17(2):97-107.
152. De Hert M., Detraux J., van Winkel R., Yu W., Correll C. U. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol.* Feb 2011;8(2):114-126.
153. Tailor A. M., Peeters P. H., Norat T., Vineis P., Romaguera D. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Int J Pediatr Obes.* May 3 2010;5(3):202-213.
154. Reaven G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* Dec 1988;37(12):1595-1607.
155. Alberti K. G., Zimmet P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* Jul 1998;15(7):539-553.
156. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* Jun 23 2007;369(9579):2059-2061.
157. Cook S., Weitzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W. H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Aug 2003;157(8):821-827.
158. American Medical Association (AMA). Expert Committee recommendations on the assesment, prevention, and treatment of child and adolescent overweight and obesity recommendations for treatment of pediatric obesity. Disponible en: [http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/433/ped\\_obesity\\_recs.pdf](http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/433/ped_obesity_recs.pdf). Consultado en Septiembre, 2012.
159. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* Aug 2004;114 (2 Suppl 4th Report):555-576.
160. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* Jan 2005;28 Suppl 1:S37-42.
161. Khan R. A., Mican L. M., Suehs B. T. Effects of olanzapine and risperidone on metabolic factors in children and adolescents: a retrospective evaluation. *J Psychiatr Pract.* Jul 2009;15(4):320-328.
162. Fleischhaker C., Heiser P., Hennighausen K., et al. Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J Neural Transm.* Nov 2008;115(11):1599-1608.
163. Hrdlicka M., Zedkova I., Blatny M., Urbanek T. Weight gain associated with atypical and typical antipsychotics during treatment of adolescent schizophrenic psychoses: A retrospective study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(2):256-261.

164. American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. Feb 2004;27(2):596-601.
165. The Agency for Healthcare Research and Quality of the US Government (AHRQ). Evidence-based Practice Center Systematic Review Protocol. Project Title: Comparative Effectiveness of First and Second Generation Antipsychotics in the Pediatric and Young Adult Populations. 2010;No. June 04, 2010.
166. Laita P., Cifuentes A., Doll A., et al. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Aug 2007;17(4):487-502.
167. Panagiotopoulos C., Ronsley R., Elbe D., Davidson J., Smith D. H. First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. May 2010;19(2):124-137.
168. Panagiotopoulos C., Ronsley R., Davidson J. Increased prevalence of obesity and glucose intolerance in youth treated with second-generation antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. Nov 2009;54(11):743-749.
169. Panagiotopoulos C., Davidson J., Weiss M. . Treatment with atypical antipsychotics increases the risk for metabolic syndrome in youth with mental illness. . *Poster presentation at the Annual Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP)*, . Honolulu, Hawaii; 2009.
170. American Psychiatric Association, ed. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.DSM IV*. fourth ed. Washington, DC; 1994.
171. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. Jun 1972;18(6):499-502.
172. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S., Naylor B. A., Treacher D. F., Turner R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. Jul 1985;28(7):412-419.
173. Sobradillo B., Aguirre A., Aresti U., Bilbao C., Fernández-Ramos C., Lizárraga A. *Curvas y tablas de crecimiento: estudios longitudinal y transversal* Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2004.
174. Serra L., Aranceta J , Pérez C., Moreno B. , Tojo R., Delgado A., eds. *Criterios para la prevención de la obesidad infantil y juvenil. Documento de consenso del grupo colaborativo AEP-SENC-SEEDO. Dossier de consenso. Curvas de referencia para la tipificación ponderal*. Madrid; 2002. AEP-SENC-SEEDO, ed.
175. Dalmau J., Alonso M., Gómez L., Martínez C., Sierra C. Obesidad infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:294-304.
176. Flodmark C. E., Lissau I., Moreno L. A., Pietrobelli A., Widhalm K. New insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. *Int J Obes Relat Metab Disord*. Oct 2004;28(10):1189-1196.
177. Ballabriga A., Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. ERGON., ed. *3ª edición*. Madrid; 2006:668-703.
178. Andreasen N. C., Pressler M., Nopoulos P., Miller D., Ho B. C. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry*. Feb 1 2010;67(3):255-262.
179. Rijcken C. A., Monster T. B., Brouwers J. R., de Jong-van den Berg L. T. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol*. Dec 2003;23(6):657-659.
180. Zimmet P., Alberti K. G., Kaufman F., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. Oct 2007;8(5):299-306.

181. Yamada S., Tsukamoto Y., Irie J. Waist circumference in metabolic syndrome. *Lancet*. Nov 3 2007;370(9598):1541-1542.
182. Carrascosa A., Fernández J. M., Fernández M., et al. Estudios españoles de crecimiento 2010. Disponible en: <http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010>. Consultado en Julio 2012.
183. Troost P. W., Lahuis B. E., Steenhuis M. P., et al. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Nov 2005;44(11):1137-1144.
184. Tschoner A., Engl J., Laimer M., et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract*. Aug 2007;61(8):1356-1370.
185. Chaggar P. S., Shaw S. M., Williams S. G. Effect of antipsychotic medications on glucose and lipid levels. *J Clin Pharmacol*. May 2010;51(5):631-638.
186. Perez-Iglesias R., Mata I., Pelayo-Teran J. M., et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naive population. *Schizophr Res*. Feb 2009;107(2-3):115-121.
187. De Hert M., Dekker J. M., Wood D., Kahl K. G., Holt R. I., Moller H. J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. Sep 2009;24(6):412-424.
188. Steinberger J., Daniels S. R., Eckel R. H., et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. Feb 3 2009;119(4):628-647.
189. Moran A., Jacobs D. R., Jr., Steinberger J., et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. Oct 1999;48(10):2039-2044.
190. Stahl S. M., Mignon L., Meyer J. M. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*. Mar 2009;119(3):171-179.
191. Simon V., van Winkel R., De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry*. Jul 2009;70(7):1041-1050.
192. Shin L., Bregman H., Frazier J., Noyes N. An overview of obesity in children with psychiatric disorders taking atypical antipsychotics. *Harv Rev Psychiatry*. 2008;16(2):69-79.
193. Ford E. S., Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. Feb 2008;152(2):160-164.
194. Nguyen Q. M., Srinivasan S. R., Xu J. H., Chen W., Berenson G. S. Changes in risk variables of metabolic syndrome since childhood in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. Oct 2008;31(10):2044-2049.
195. Kahn R. S., Fleischhacker W. W., Boter H., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. Mar 29 2008;371(9618):1085-1097.
196. McEvoy J. P., Lieberman J. A., Perkins D. O., et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. Jul 2007;164(7):1050-1060.
197. Findling R. L., Johnson J. L., McClellan J., 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*. Jun 2010;49(6):583-594; quiz 632.

- 
198. Fraguas D., Parellada M., Moreno C., Arango C. Tratamiento con quetiapina en adolescentes estudio naturalístico de 6 meses de seguimiento. *RevPsiquiatrSaludMent (Barc.)*. 2010;3(3):106-110.
  199. Calarge C. A., Acion L., Kuperman S., Tansey M., Schlechte J. A. Weight gain and metabolic abnormalities during extended risperidone treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Apr 2009;19(2):101-109.
  200. Penzner J. B., Dudas M., Saito E., et al. Lack of effect of stimulant combination with second-generation antipsychotics on weight gain, metabolic changes, prolactin levels, and sedation in youth with clinically relevant aggression or oppositionality. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Oct 2009;19(5):563-573.
  201. 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*. Jun 2006;63(6):679-685.
  202. Aparasu R. R., Bhatara V. Patterns and determinants of antipsychotic prescribing in children and adolescents, 2003-2004. *Curr Med Res Opin*. Jan 2007;23(1):49-56.



## **9.- RESUMEN EN INGLES Y ANEXOS**

---



## 9. RESUMEN EN INGLES Y ANEXOS

### Summary

**Introduction** Antipsychotic-related weight and metabolic effects have become a major concern, especially in children and adolescents. However, studies on this topic have rarely involved antipsychotic-naïve/quasi-naïve patients (<30 days lifetime exposure).

**Objectives** To assess weight change in a large sample of pediatric patients during the first 6 months of antipsychotic treatment. Secondary aims were to analyze metabolic changes and occurrence or risk of Metabolic Syndrome, and finally, to describe differences in weight and metabolic parameters changes among the most commonly prescribed antipsychotics in our patients: risperidone, olanzapine, and quetiapine

**Design, Setting, and Patients** A nonrandomized, naturalistic, multicenter, inception cohort study conducted from 05/2005-02/2009 at 4 Spanish tertiary care institutions including 279 patients, ages 4-17 (mean  $14.6 \pm 2.9$ ) years, 248 of whom (88.8%) received a single antipsychotic and completed at least 2 visits and 178 (63.8%) completed the 6-month follow-up. Patients had schizophrenia spectrum (44.5%), mood spectrum (23.2%), disruptive behavioral (17.3%), or other disorders (15.1%). Fifteen age- and gender-matched healthy, non-medicated subjects were used as a control group.

**Results** Patients gained  $3.1 \pm 3.0$  kg at 1 month,  $6.1 \pm 4.4$  at 3 months, and  $7.9 \pm 6.1$  at 6 months, while the control group gained  $0.5 \pm 1.2$ ,  $1.1 \pm 1.4$ , and  $2.2 \pm 2.3$  ( $P=.0001$ ;  $P<.0001$ ; and  $P=.002$ , respectively). Mean between-visit changes in weight, Body Mass Index (BMI), and BMI z-scores increased significantly at every visit with olanzapine and risperidone, but did not increase with quetiapine from 3-6 months. Baseline to 6 month fasting metabolic parameters increased significantly: for risperidone glucose  $3.9 \pm 11.8$  mg/dL and triglycerides  $15.4 \pm 64.7$  mg/dL; for olanzapine insulin 3.18 (2.90), HOMA-IR 0.83 (0.76), total cholesterol  $22.6 \pm 36.6$  mg/dL, LDL-cholesterol  $46.6 \pm 103.9$  mg/dL, and triglycerides  $25 \pm 53.6$  mg/dL; and for quetiapine total cholesterol  $14.8 \pm 19.9$  mg/dL and LDL-cholesterol  $11.8 \pm 18.0$  mg/dL.

Patients at risk of adverse health outcome increased from 8.9% at baseline to 27.5% at 6 months ( $P<.001$ ) (8.9% to 29.2% for risperidone,  $P<.0001$ ; 6.8% to 38.1% for olanzapine,  $P=.004$ ; 6.3% to 4.0% for quetiapine,  $P=0.91$ ), while changes were non-significant in the control group.

After 6 months of treatment Metabolic Syndrome and diabetes developed rarely.

**Conclusions** Children and adolescents exposed for the first time to second generation antipsychotics experience significant weight gain that starts early after initiation of treatment (as of 1 month) and continues for 6 months. Olanzapine and risperidone but specially quetiapine, differ in their risk of cardiometabolic side effects and their temporal pattern in antipsychotic-naïve/quasi-naïve children and adolescents treated for 6 months. Antipsychotic-induced weight gain and significant elevations in glucose and lipid metabolism parameters develop during 6 months of exposure, but significant insulin resistance, diabetes mellitus or Metabolic Syndrome do not emerge during this sub-acute treatment period. Close screening and monitoring of cardiometabolic side effects is imperative, at least during the initial months of treatment.

## **ANEXO I. Consentimiento informado**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **TITULO: ESTUDIO DE EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FÁRMACOS ANTIDOPAMINÉRGICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

**Investigador principal:** Dr. Celso Arango  
Dpto. Psiquiatría. HGU Gregorio Marañón.  
C/Ibiza, 43. 28009 Madrid.

#### **Propósito:**

Pretendemos estudiar la aparición en niños y adolescentes de algunos efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos, que han sido observados en adultos.

Se sabe que la toma de medicación antidopaminérgica conlleva, en algunas ocasiones, la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios, como por ejemplo un aumento de peso, algunas alteraciones en el análisis de sangre (aumento de las grasas, o alteraciones en las cifras de glucosa) o a nivel cardíaco. También pueden aparecer los signos motores, como temblor, rigidez, contracturas musculares u otros movimientos involuntarios.

#### **Procedimientos y explicación de los estudios:**

El paciente será entrevistado en cinco ocasiones a lo largo de un año por médicos del Servicio de Psiquiatría del Hospital Gregorio Marañón, entrenados especialmente en este campo. En estas entrevistas se recogerán datos referentes a los antecedentes personales del paciente, así como de la medicación que ha tomado hasta el momento. En cada una de las visitas se medirá el peso y la talla, y se realizará una analítica de sangre y un electrocardiograma. Además se evaluará la aparición de movimientos involuntarios (signos extrapiramidales) que pueden ser explicados por la toma de medicación.

**Riesgos y beneficios:**

Se considera un estudio de mínimo riesgo ya que las pruebas que en él se realizan (análisis de sangre y electrocardiograma) son de uso cotidiano y conlleva un riesgo de complicaciones despreciable.

La medicación que tome el paciente en ningún momento será modificada si no es el criterio de su médico responsable.

El paciente se beneficiará de un seguimiento cercano, con la posibilidad de que si se detecta alguno de los efectos indeseables, el médico responsable, que estará informado en todo momento de los resultados de las pruebas, puede realizar los cambios que considere oportunos en el tratamiento.

**Confidencialidad:**

Sólo los médicos investigadores tendrán acceso a los datos obtenidos de cada paciente. La comunicación de los resultados no irá acompañada en ningún momento del nombre del paciente ni de algún otro dato que pueda conducir a la identificación del mismo.

**Coste/Compensación:**

Las pruebas realizadas durante el estudio no ocasionarán gasto alguno al paciente. La participación en este estudio no conlleva compensación económica.

**Alternativas a la participación:**

La participación en este estudio es de carácter voluntario. La no participación no supondrá ningún cambio en la calidad de la atención sanitaria recibida.

**Derecho de abandono del estudio:**

El paciente tiene derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin que suponga un cambio alguno en el tratamiento o cuidados. Será informado sobre cualquier dato relevante que pidiera condicionar su permanencia o abandono.

**Preguntas:**

Si desea recibir mayor información o necesita de alguna aclaración, por favor póngase en contacto con el Dr. \_\_\_\_\_ a través del número de teléfono: 91-5867671.

**Firma (médica responsable)**

**Firma (paciente)**

**Firma (responsable legal del paciente)**

**Anexo II. Cuaderno de recogida de datos**

NID \_\_\_\_\_

Iniciales del paciente \_\_\_\_\_

VISITA #	FECHA	LUGAR
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

NOTAS

NID \_\_\_\_\_ Visita # \_\_\_\_\_ Fecha de Visita \_\_\_\_\_

Iniciales Evaluador \_\_\_\_\_ HISTORIA CLÍNICA \_\_\_\_\_

**DATOS DE FILIACIÓN**

Apellidos: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Psiquiatra responsable: \_\_\_\_\_

Lugar donde se realiza la visita \_\_\_\_\_

Responsable legal del paciente (persona que con más probabilidad estará en contacto con el paciente)

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono (1) \_\_\_\_\_

Teléfono (2) \_\_\_\_\_

Móvil \_\_\_\_\_

Zona de residencia \_\_\_\_\_

NID \_\_\_\_\_ Visita # \_\_\_\_\_

Notas \_\_\_\_\_

- Fecha de Nacimiento \_\_\_\_\_ Edad actual \_\_\_\_\_
- Sexo H / M
- Raza \_\_\_\_\_
- Meses desde la última visita (0 si es la 1ª) \_\_\_\_\_
- Historia previa de distonías S / N
- Numero de distonías \_\_\_\_\_ Medicación asociada a distonías \_\_\_\_\_
- Historia previa de SEP S / N
- Medicación asociada a SEP \_\_\_\_\_

[Raza: 1= caucásica; 2= negra; 3= hispano; 4= árabe; 5= asiático; 6= gitano]

**ANTECEDENTES PERSONALES**

1	Faringitis estreptocócicas de repetición	S	N	DESCON	NR
2	Fiebre reumática	S	N	DESCON	NR
3	TCE con perdida de conciencia	S	N	DESCON	NR
4	Transfusión sanguínea	S	N	DESCON	NR
5	Encefalitis / Meningitis	S	N	DESCON	NR
6	Convulsiones, epilepsia	S	N	DESCON	NR
7	Enfermedades Cardiológicas	S	N	DESCON	NR
8	Dislipemias	S	N	DESCON	NR
9	Diabetes mellitus	S	N	DESCON	NR
10	Sobrepeso / Obesidad	S	N	DESCON	NR
11	Alergias / Asma	S	N	DESCON	NR
12	Artritis	S	N	DESCON	NR
13	Exposición fetal a drogas / alcohol	S	N	DESCON	NR
14	Psicosis actual	S	N	DESCON	NR
15	Psicosis pasada	S	N	DESCON	NR
16	TEC previa	S	N	DESCON	NR
17	Sin antecedentes médicos: siempre sano	S	N	DESCON	NR
18	TAC / RNM (resultado)	S	N	DESCON	NR
19	Otras (cuales)				

NID \_\_\_\_\_ Visita # \_\_\_\_\_

Notas \_\_\_\_\_

**HÁBITOS TÓXICOS**

1	Tabaco	S	N	Nº cig/d _____ Hace _____ meses.
2	Alcohol	S	N	_____
3	Cannabis	S	N	_____
4	Cocaína	S	N	_____
5	Opiáceos	S	N	_____
6	Anfetaminas y derivados	S	N	_____
7	LSD	S	N	_____
8	Inhalantes	S	N	_____
9	Otros	S	N	_____

\* Especificar patrón de consumo: a diario, fin de semana, ocasional.

**ANTECEDENTES FAMILIARES**

Parentesco (sin nombres)

1	Faringitis estreptocócica de repetición	S	N	DESC	NR	_____
2	Fiebre reumática	S	N	DESC	NR	_____
3	Enf. Huntington	S	N	DESC	NR	_____
4	Enf. Parkinson	S	N	DESC	NR	_____
5	S. Giles de la Tourette	S	N	DESC	NR	_____
6	Diabetes Mellitus	S	N	DESC	NR	_____
7	Dislipemias	S	N	DESC	NR	_____
8	Sobrepeso / Obesidad	S	N	DESC	NR	_____
9	Enf. Cardiológicas	S	N	DESC	NR	_____
10	Trastornos Afectivos	S	N	DESC	NR	_____
11	Trastornos Psicóticos	S	N	DESC	NR	_____
12	Otras enfermedades en la familia	S	N	DESC	NR	_____

NID \_\_\_\_\_ Visita # \_\_\_\_\_

Notas \_\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICO**

EJE 1 \_\_\_\_\_ CIE-10 \_\_\_\_\_  
 EJE 2 \_\_\_\_\_ CIE-10 \_\_\_\_\_  
 EJE 3 \_\_\_\_\_ CIE-10 \_\_\_\_\_  
 EJE 4 \_\_\_\_\_ CIE-10 \_\_\_\_\_  
 EJE 5 \_\_\_\_\_ CIE-10 \_\_\_\_\_

[EJE 1= trastornos emocionales y conductuales de inicio en infancia y adolescencia; EJE 2= trastornos del desarrollo; EJE 3= nivel intelectual; EJE 4= trastornos médicos; EJE 5= situaciones psicosociales anormales asociadas]

INGRESADO ACTUALMENTE SI / NO

INGRESOS PREVIOS SI / NO CUÁNTOS \_\_\_\_\_

**MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS**

- ¿Desde cuando presenta el paciente movimientos musculares involuntarios? \_\_\_\_\_ (nº de meses)
- ¿Qué edad tenía el paciente cuando se detectaron los movimientos por primera vez? \_\_\_\_\_ (edad en años)
- Meses de exposición a neurolépticos \_\_\_\_\_ (nº de meses)
- Meses de exposición a atípicos \_\_\_\_\_ (nº de meses)
- Meses de exposición a típicos \_\_\_\_\_ (nº de meses)

**SIGNOS VITALES**

Fecha de Medida	Visita #	TENSIÓN ARTERIAL	ESTATURA (cm.)	PESO (Kg.)	IMC	PERIMETRO ABDOMINAL (cm.)	TANNER
___/___/___	___	___/___	___	___	___	___	___
___/___/___	___	___/___	___	___	___	___	___
___/___/___	___	___/___	___	___	___	___	___
___/___/___	___	___/___	___	___	___	___	___
___/___/___	___	___/___	___	___	___	___	___

NID \_\_\_\_\_ Visita # \_\_\_\_\_

Notas \_\_\_\_\_

**PERFILES BIOQUÍMICOS**

Fecha de laboratorio \_\_\_\_\_

	Valores	Notas *
Glucosa	.....	.....
Colesterol total	.....	.....
HDL	.....	.....
LDL	.....	.....
VLDL	.....	.....
Triglicéridos	.....	.....
Hb glic A1C	.....	.....
Prolactina	.....	.....
T4 libre	.....	.....
TSH	.....	.....
Insulina	.....	.....
Leptina	.....	.....
GOT	.....	.....
GPT	.....	.....
GGT	.....	.....
Sodio	.....	.....
Potasio	.....	.....
Hematíes	.....	.....
Hemoglobina	.....	.....
Hematocrito	.....	.....
Leucocitos total	.....	.....
Plaquetas	.....	.....
Nivel antipsicótico	.....	.....

\*Notas: 1=normal; 2=anormal (especificar); 9= no realizado

\*\* La analítica ha de realizarse en ayunas.

**INSTRUCCIONES PARA INTRODUCIR LOS DATOS DE MEDICACION**

**Fechas:**

- Para el futuro análisis de datos, es importante hacer constar las fechas de inicio y final de cada medicación.

**Si se desconocen las fechas exactas:**

- Si no se sabe cual es la fecha exacta, al menos se debe poner el año.
- Indicar el número de meses que tomo la medicación si es posible.

**Si el paciente está tomando la medicación en el momento actual:**

Si el paciente esta tomando la medicación en el momento actual, entonces siempre hay que poner una fecha de inicio y una final. Como la esta tomando actualmente, sabemos que la fecha final es la del día de la entrevista. La fecha de inicio, será:

- Si hasta el día de la entrevista la han tomado X meses, entonces la fecha inicial será X meses previos a la fecha de la entrevista.
- Si se sabe que esta tomando un fármaco en la fecha de la entrevista, pero no tiene idea de cuanto tiempo lleva tomándola, entonces la fecha inicial y la final serán ambas la de la entrevista. Si se piensa que pudieran ser X meses antes de la fecha actual, entonces se introduce ese dato como fecha inicial.

**Si el paciente no está tomando actualmente la medicación:**

- Si se sabe cuándo empezó la medicación, y cree que la tomo aproximadamente durante X meses, entonces la fecha final es X meses después de la fecha de inicio.
- Si se sabe cuándo empezó una medicación pero no se sabe cuándo dejó de tomarla, entonces la fecha final será la misma que la inicial.
- Si se sabe que han tomado un fármaco en algún momento en el pasado, pero no se tiene idea de en que momento, se introduce la medicación sin fecha de inicio o final, anotando en su lugar "Med. Pasada-desconocido"



NID \_\_\_\_\_

# Hoja de Finalización

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

## ¿Ha finalizado el estudio?

1. Finalizó el estudio (todas las visitas completas hasta la Visita 3, mes 6)
2. Interrupción anticipada

Última visita valorable: \_\_/\_\_/\_\_

Medicación última visita valorable \_\_\_\_\_

Dosis diaria (mg) \_\_\_\_\_

### Motivo:

1. Pérdida de seguimiento
2. Pérdida de seguimiento pero continuación con la medicación
3. Remisión de los síntomas
4. Falta de colaboración del paciente
5. Mala cumplimentación persistente
6. Intolerancia
7. Ausencia de respuesta clínica/empeoramiento
8. Ingreso hospitalario psiquiátrico
9. Fallecimiento (especificar causa): \_\_\_\_\_
10. Otros (especificar): \_\_\_\_\_

## OPINIÓN GLOBAL

Valore por favor el grado de eficacia y tolerancia del tratamiento:

### Eficacia

1. Excelente
2. Buena
3. Regular
4. Deficiente
5. Nula

### Tolerancia

1. Excelente
2. Buena
3. Regular
4. Deficiente
5. Nula

Comparado con el estado inicial del paciente ¿cómo se encuentra en estos momentos?

1. Mucho mejor
1. Bastante mejor
2. Ligeramente mejor
3. Igual
4. Ligeramente peor
5. Bastante peor
6. Mucho peor