



Artículo Traducido

Eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes con esquizofrenia

Autor de la traducción: Domingo Barroso Espadero. CS Villanueva II. Villanueva de La Serena-Badajoz (España). Correo electrónico: pediatricworld@msn.com

Los autores del artículo original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo

Evid Pediatr. 2009; 5: 30 doi: [vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.25.htm](http://dx.doi.org/10.1007/s12200-009-125-1)

Cómo citar este artículo

Barroso Espadero D. Eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes con esquizofrenia. Evid Pediatr. 2009; 5: 30 . Traducción autorizada de: Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. University of York. Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) [en línea] [fecha de actualización: 2008; fecha de consulta: 16-I-2009]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12008000021>.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.25.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

Eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes con esquizofrenia

Autor de la traducción: Domingo Barroso Espadero. CS Villanueva II. Villanueva de La Serena-Badajoz (España).
Correo electrónico: pediatricworld@msn.com

Los autores del artículo original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo

PROCEDENCIA

Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
Produced by the Centre for Reviews and Dissemination
Copyright © 2008 University of York. Traducción autorizada.

Autores de la revisión sistemática:

Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Schulz S. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34:60-71.

Autores del resumen estructurado:

Revisores del CRD (Centre for Reviews and Dissemination).
URL del original en inglés disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12008000021>

Artículo traducido

Resumen del CRD

Los autores de la revisión concluyen que los medicamentos antipsicóticos reducen significativamente los síntomas del espectro de trastornos de la esquizofrenia de comienzo precoz en niños y adolescentes, aunque los síntomas extrapiramidales, la sedación, la elevación de la prolactinemia y la ganancia ponderal son frecuentes. Pese a que estas conclusiones parecen estar justificadas a la vista de los datos presentados, resulta difícil valorar la fiabilidad de las mismas, por causa de la pobre información proporcionada sobre la revisión y la limitada búsqueda bibliográfica realizada.

Objetivos de los autores:

Evaluar el uso de antipsicóticos para niños y adolescentes con trastornos del espectro de la esquizofrenia de comienzo precoz: TEECP (EOSS disorder en inglés)

Bases de datos consultadas:

Se realizó búsqueda en MEDLINE para el periodo entre 1980 y 200. Las listas de referencias relevantes y los documentos procedentes de conferencias y protocolos de actuación fueron revisadas manualmente y se interrogó a investigadores y productores de la industria farmacéutica sobre si tenían conocimiento de estudios adicionales.

Proceso de selección de los estudios primarios:

Se consideraron adecuados para su inclusión ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con doble cegamiento, de más de 4 semanas de duración y con al menos 15 participantes. Los participantes fueron niños y adolescentes con TEECP (definido como inicio de los síntomas psicóticos antes de los 18 años de edad). La media de edad de los participantes estuvo, en la mayor parte de los estudios incluidos, entre los 14 y los 16 años (rango global del

conjunto de los estudios: aproximadamente 8,9 a 16,2 años). La revisión incluyó un estudio en el que el 40% de los participantes tenían trastornos psicóticos distintos del TEECP. Se consideraron adecuados para su inclusión estudios sobre antipsicóticos.

Las intervenciones en la revisión incluyeron antipsicóticos de primera y segunda generación (APG y ASG, respectivamente, a partir de ahora)

Los APG (dosis media diaria, entre paréntesis) fueron: haloperidol (1,8 a 16,0 mg), loxapina (87,5 mg), tioxeno (16,2 mg) y tioridacina (178 mg).

Los ASG (dosis media diaria, entre paréntesis) fueron: olanzapina (11,1 a 26,2 mg), risperidona (1 a 6 mg), aripiprazol (10 a 30 mg) y clozapina (176 a 403 mg).

Los estudios evaluaban comparaciones de antipsicóticos entre sí, o de antipsicóticos contra placebos.

La duración de la mayoría de las intervenciones fue de 6 a 8 semanas (rango: 4 a 12 semanas). Uno de los estudios realizó un seguimiento continuado de los participantes durante 2 años.

No se especifican cuales fueron los criterios de inclusión utilizados en la revisión en lo referente a resultados de salud. Los resultados de los que se informa en la revisión incluyeron: efectividad, efectos adversos e índices de respuesta al tratamiento. La efectividad fue medida utilizando un repertorio variado de herramientas como la Escala Breve de Gradación Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS), la Escala Clínica Global de Impresión de Mejoría (Clinical Global Impression - Improvement Scale: CGI-I), la Escala de Impresión Clínica Global de Severidad de la Enfermedad (Clinical Global Impression - Severity of Illness Scale: CGI-S), la Escala Breve de Gradación Psiquiátrica para Niños (Brief Psychiatric Rating Scale for Children: BRPS-C), la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos (Scale for the Assessment of Positive Symptoms: SAPS), la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (Scale for the Assessment of Negative Symptoms: SANS), y la Escala para Síndromes Positivos y Negativos (Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS).

Los autores no informan del procedimiento de selección de los artículos para la revisión, ni de cuantos revisores realizaron la selección.

Análisis de la validez:

Los autores no mencionan que hayan realizado una evaluación de la validez.

Extracción de los datos:

Los datos se proporcionan de forma descriptiva en el texto y en tablas. En algunos casos se aportan proporciones o

porcentajes para datos binarios y puntuaciones numéricas de escalas clínicas para datos continuos. En algunos casos se proporcionan también los valores de la "p".

Los autores no informan del procedimiento para la extracción de datos para la revisión, o de cuantos revisores realizaron esa extracción.

Métodos de síntesis:

Los datos y resultados se combinaron de acuerdo a un modelo narrativo, con agrupación según tipos de intervenciones y comparaciones. En el apartado "Resultados" se comentan otros trabajos y estudios relacionados, distintos de los incluidos en la revisión.

Resultados de la revisión:

Fueron incluidos diez ECA (n=816): un estudio cruzado (n=16) y nueve con diseño de tipo grupos en paralelos (n=800)

APG (3 ECA).

Dos estudios compararon APG con placebo: un estudio cruzado de 6 semanas de seguimiento (n=16) encontró que el haloperidol reducía significativamente las puntuaciones de la escala CGI-I, mientras que otro ECA (n=75), de 4 semanas de duración encontró que tanto el haloperidol como la loxapina mejoraron significativamente las puntuaciones en la escala BPRS, sin diferencias significativas entre grupos de tratamiento activos. En la revisión el tamaño del efecto de ambos estudios se describe como "modesto".

Un tercer ECA de 6 semanas de duración (n=21), comparó tioridacina con tiotixeno y encontró que, en ambos grupos, se lograban mejorías significativas en las puntuaciones de la escala BPRS, con respecto al punto de partida del estudio.

En estos estudios, los síntomas extrapiramidales (SEP), como la rigidez muscular, afectaron al 70% de los participantes que tomaron haloperidol o loxapina, y al 50% de los que tomaron tiotixeno. Además, se apreció siempre, en los grupos de intervención activa de estos estudios, una tendencia marcada, y en ocasiones intolerable, al desarrollo de sedación.

ASG (7 ECA).

Tres estudios de 6 semanas de duración compararon ASG versus placebo.

* Un ECA (n=107) encontró que las dosis flexibles de olanzapina mejoraron las puntuaciones en las mediciones clínicas con BPRS-C y la CGI-S de forma significativa con respecto al placebo (p=0,003 y p=0,004, respectivamente). En los índices de respuesta terapéutica no se encontraron diferencias significativas entre el grupo con tratamiento activo y el grupo con placebo (37,5% versus 25,7%). Los participantes en el grupo con tratamiento activo experimentaron, en comparación con los del grupo con placebo, somnolencia, elevación de enzimas hepáticas, elevación de prolactina e incremento ponderal (4,3 ± 3,3 kg versus 0,1 ± 2,8 kg, p<0,001).

* Un segundo ECA (n=160) encontró que, el uso de la risperidona, tanto en dosis bajas como en dosis altas

(1 a 3 mg y 4 a 6 mg, respectivamente), comparado con placebo, se asoció con una mejoría significativa en los puntuación total con la PANSS (-21,3 ± 19,6; -21,2 ± 18,3 y -8,9 ± 16,1). Los efectos secundarios incluyeron somnolencia, agitación y cefalea en el grupo de baja dosis de risperidona y SEP; mareos e hipertensión en el grupo con altas dosis del medicamento.

* Un tercer ECA (n=302) encontró que el tratamiento con aripiprazol, tanto en dosis bajas como en dosis altas (10 y 30 mg, respectivamente), se asoció con una mejoría mayor en los grupos con medicamento activo, con respecto a los grupos con placebo, en las puntuaciones totales de la PANSS (p=0,04 y p=0,006, respectivamente). Los efectos secundarios en el tratamiento incluyeron SEP, temblor y somnolencia. La incidencia de la ganancia marcada de peso (>7%) fue modesta en todas las ramas del estudio, y no se informa de ningún efecto secundario relacionado con la prolactina o el metabolismo de glucosa y lípidos.

Cuatro estudios compararon ASG versus otros tratamientos activos:

* Un ECA de 8 semanas (n=50), que comparaba risperidona, olanzapina y haloperidol, en participantes con psicosis (de los cuales el 60% tenían TEECP), no encontró diferencias estadísticamente significativas en la efectividad lograda con esas distintas intervenciones, si bien hay que señalar que el periodo de interrupción del tratamiento fue significativamente más prolongado en el grupo con olanzapina (p<0.05). Se encontró una marcada ganancia de peso, especialmente en el grupo con ASG, y los SEP estuvieron presentes con frecuencia en todos los grupos de tratamiento.

* Otros tres estudios comparaban clozapina con otros antipsicóticos.

Un EAC de 6 semanas (n=21) encontró que la clozapina tenía un efecto beneficioso superior al haloperidol en las escalas de gradación clínica de síntomas, pero en este estudio un tercio de los pacientes del grupo de la clozapina se vio obligado a interrumpir el tratamiento por crisis comiciales o neutropenia.

Dos ECA, de 8 y de 12 semanas de duración, respectivamente (n=25 y n=75), compararon clozapina con olanzapina a dosis habituales (327 mg) y a dosis altas (403 mg), respectivamente. Ambos estudios se llevaron a cabo con pacientes jóvenes en los que habían fracasado dos ensayos previos con ASG. Ambos estudios encontraron que la clozapina resultó más efectiva que la olanzapina para lograr mejorar las puntuaciones de las escalas SANS y/o CGI-I. En el mayor de esos estudios, se encontró una reducción mayor al 30% en la BPRS (en un 66% de los participantes que recibieron clozapina y de un 33% en aquellos que recibieron olanzapina). En ambos estudios se apreció una incidencia alta de ganancia ponderal considerable, y en el mayor de ellos se apreció también una alta incidencia de dislipemia y prediabetes, efectos adversos estos que se encontraban asociados con ambos medicamentos analizados en el estudio. En el estudio de menor tamaño, se realizó seguimiento de dos

años de duración a un grupo de 15 pacientes, en los cuales se apreció la aparición de dislipemia en 6 (40%).

Conclusiones de los autores:

Los medicamentos antipsicóticos, comparados con placebo, reducen la gravedad de los síntomas en niños y adolescentes con TEECP. Fueron pocos los datos de comparación entre medicamentos antipsicóticos, pero la clozapina parece mostrar resultados superiores que haloperidol y olanzapina para el tratamiento de TEECP refractarios al tratamiento. Estudios de cortos periodos de seguimientos sugieren que son frecuentes los efectos adversos, tales como SEP, sedación, elevación de la prolactina y ganancia ponderal.

Comentarios del CRD

Los objetivos de la revisión y los criterios de inclusión de la misma fueron claros, a pesar de que los resultados de interés no se especificaron con claridad. La búsqueda bibliográfica se limitó a una única base de datos, por lo tanto, no sería extraño que algún estudio haya quedado sin localizar. No queda aclarado si se tomaron medidas encaminadas a reducir los riesgos de sesgos y errores, (mediante el recurso a más de un revisor, actuando independientemente en las áreas de selección de estudios primarios y extracción de datos), y no hay constancia alguna de que se haya evaluado la validez de los estudios.

Todo ello hace que resulte difícil pronunciarse sobre la fiabilidad en la interpretación de los hallazgos de la revisión. Además de todo eso, no estuvo siempre claro si los resultados fueron estadísticamente significativos y no se proporcionó estimación alguna de la varianza. Se proporcionan pocos detalles sobre los participantes en los estudios primarios (por ejemplo, sobre género, duración de la enfermedad o gravedad clínica), y la heterogeneidad clínica no fue analizada. A pesar de que las conclusiones parecen quedar respaldadas por los datos presentados, es difícil valorar la fiabilidad de esas conclusiones, si tenemos en cuenta la búsqueda bibliográfica algo limitada, la escasa información sobre metodología de la revisión y la ausencia de evaluación sobre la validez.

Implicaciones de la revisión para la práctica y la investigación:

Implicaciones para la práctica clínica: los autores proclaman que los medicamentos antipsicóticos resultan efectivos para la reducción de síntomas de TEECP en pacientes jóvenes, pero los efectos adversos tales como SEP, sedación, elevación de prolactina y ganancia de peso, parecen ser comunes. Se deben poner en marcha, en fase precoces del tratamiento con estos medicamentos, estrategias terapéuticas encaminadas a la reducción de riesgos de ganancia ponderal y diabetes.

Implicaciones para futuras investigaciones: los autores afirman que los estudios futuros sobre tratamientos de TEECP deberían centrarse en resultados funcionales con seguimientos a largo plazo y deberían realizar comparaciones directas entre distintos ASG. Se necesita,

además, investigar mejor en niños y adolescentes, los mecanismos mediante los que los medicamentos antipsicóticos actúan, e investigar para encontrar formas de reducir y afrontar los efectos adversos de estos medicamentos, como la ganancia ponderal. Los futuros estudios deberían ser multicéntricos (para poder así mejorar la inclusión de participantes); deberían incluir una actuación psicosocial; y deberían considerar la inclusión de pacientes jóvenes que ya estuvieran, previamente, tomando dosis estables de medicamentos modificadores del ánimo (por ejemplo, durante un periodo de al menos 30 días).

Financiación:

* National Institute of Mental Health. Número de identificación de la beca: MH068540.

* National Alliance for Research in Schizophrenia and Affective Disorders.

* Mental Illness and Neuroscience Discovery Institute.

Referencia bibliográfica: Kumra S, Oberstar J V, Sikich L, Findling R L, McClellan J M, Vinogradov S y col. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. Ene 2008. *Schizoph Bull*. 2008; 34(1) 60-71.

Enlace de registro de Pubmed: 17923452

Asignación de descriptores:

Términos indexados por la NLM:

Descriptores: Antipsychotic Agents /adverse effects /therapeutic use; Basal Ganglia Diseases /chemically induced /epidemiology; Benzodiazepines /adverse effects /therapeutic use; Clozapine /adverse effects /therapeutic use; Disorders of Excessive Somnolence /chemically induced /epidemiology; Haloperidol /adverse effects /therapeutic use; Humans; Prolactin /biosynthesis /blood; Schizophrenia, Childhood /drug therapy; Treatment Outcome; Weight Gain /drug effects.

Fecha de inclusión en la base de datos: 1 de diciembre de 2008

Tipo de documento:

Este documento es un resumen estructurado escrito por revisores del CRD. El original reúne una serie de criterios de calidad. Desde septiembre de 1996 los resúmenes se han enviado a los autores para su comentario. Se incorpora información adicional si procede. Se anota como [A:...].