

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos traducidos

Complicaciones metabólicas y neurológicas de los antipsicóticos de segunda generación en niños: estudio sistemático y metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados

Autor de la traducción: Benito Herreros AM
EAP Taco-La Laguna. Santa Cruz de Tenerife (España).

Correspondencia: Ana M.^a Benito Herreros, anabenitoh@gmail.com

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

Fecha de publicación en Internet: 3 de octubre de 2012

Evid Pediatr. 2012;8:88.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Benito Herreros A.M. Complicaciones metabólicas y neurológicas de los antipsicóticos de segunda generación en niños: estudio sistemático y metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados. *Evid Pediatr.* 2012; 8:88.

Traducción autorizada de: Centre of Reviews and Dissemination (CRD). Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. University of York. Database of Abstracts of Review of Effects web site (DARE). Documento número: 12011004883 [en línea] [fecha de actualización: 2012; fecha de consulta: 14/05/2012]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12011004883>

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:88>
©2005-12 • ISSN: 1885-7388

Complicaciones metabólicas y neurológicas de los antipsicóticos de segunda generación en niños: estudio sistemático y metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados

Autor de la traducción: Benito Herreros AM
EAP Taco-La Laguna. Santa Cruz de Tenerife (España).

Correspondencia: Ana M.^a Benito Herreros, anabenitoh@gmail.com

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

PROCEDENCIA

Sitio web del Centre for Reviews and Dissemination (CDR). University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Traducción autorizada.

Autores de la revisión sistemática: Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S¹.

Autores del resumen estructurado: Revisores del CRD. Fecha de la evaluación: 2012. Última actualización: 2012. URL del original en inglés disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12011004883>

ARTÍCULO TRADUCIDO

Título: Complicaciones metabólicas y neurológicas de los antipsicóticos de segunda generación en niños: estudio sistemático y metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados.

Resumen del CRD: esta revisión concluye que hay evidencias que sugieren que el uso de antipsicóticos de segunda generación en niños está asociado con efectos adversos metabólicos y neurológicos. Las conclusiones de los autores deben ser consideradas con cautela, debido a las limitaciones de las pruebas aportadas, en particular la escasa duración de los ensayos incluidos, los tamaños pequeños muestrales de los mismos y la posibilidad de que existan estudios que no fueron incluidos en el análisis.

Objetivos de los autores: determinar si el uso de antipsicóticos de segunda generación en niños está asociado con efectos adversos específicos, metabólicos y neurológicos.

Búsqueda: se consultó MEDLINE y EMBASE desde 1996 hasta mayo de 2010; no se proporcionaron los términos empleados en la búsqueda. Se llevaron a cabo búsquedas separadas para cada uno de los agentes antipsicóticos de segunda generación estudiados.

Selección de los estudios: se seleccionaron ensayos controlados y aleatorizados (ECA) doble ciego, que compararan el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación para trastornos de salud mental, con placebo o con otro tratamiento activo, en una población pediátrica (18 años o menores). El principal resultado de interés fueron los efectos adversos metabólicos y neurológicos (observados mediante exploración física, escalas de evaluación/evaluaciones o pruebas de laboratorio). Solo se incluyeron ensayos realizados en adultos cuando se informaba de los datos pediátricos de forma separada.

Los grupos de intervención incluían risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, aripiprazola y ziprasidona. La mayoría de las intervenciones fueron comparadas con placebo, pero algunos ensayos se compararon con otro principio activo (olanzapina, haloperidol, pimozida, clonidina, risperidona, divalproex y clozapina). En la mayoría de los ensayos, la duración del estudio fue menor de tres meses (rango de 3 a 12 semanas), a excepción de tres, en los que la duración fue de seis meses. Las poblaciones eran variables en función de los ensayos e incluían niños con esquizofrenia, autismo, trastornos de conducta disruptiva, agresión, bipolaridad, trastornos generalizados del desarrollo, manía, bipolaridad combinada con trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad y síndrome de Tourette. Los ensayos se seleccionaron por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos se resolvieron mediante debate.

Evaluación de la validez: la calidad de los estudios se evaluó por dos revisores de forma independiente usando los criterios desarrollados por la Preventive Services Task Force de EE. UU. Se evaluaron los siguientes campos: ocultamiento de la asignación, cegamiento, generación de la secuencia, análisis por intención de tratar, que las intervenciones y los resultados estuvieran claramente definidos, que los grupos fueran comparables y la utilización de instrumentos de medida aceptables, aplicados de forma equitativa y atención adecuada a los distintos factores de confusión del análisis. Cada ensayo fue calificado como bueno, suficiente o pobre.

Extracción de los datos: los revisores independientes extrajeron los datos para el cálculo de la *odds ratio* (OR) con un 95% de intervalo de confianza para resultados binarios y para la dife-

rencia de medias para los resultados continuos. Cuando en algún estudio no se reflejaban las desviaciones estándar, se utilizaron las de ensayos similares, o cuando otros datos faltaban se reemplazaron con otros valores. Los revisores intentaron ponerse en contacto con los autores de los estudios primarios cuando faltaban datos o se necesitaba información adicional.

Métodos de síntesis: los ensayos se agruparon usando un modelo de efectos fijos para cada resultado. Se realizaron análisis separados para cada agente. Cuando había heterogeneidad estadística se usó un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad estadística se estimó mediante X^2 e I^2 (se consideró significativo un índice de casi el 50%). La heterogeneidad clínica se estimó comparando el diseño de los ensayos y la distribución de los factores de los participantes. También se realizó un análisis en función de la duración de los ensayos (12 semanas o menos, frente a más de 12 semanas).

Resultados de la revisión: se incluyeron en el estudio 35 ECA (no se refleja el número de participantes). En general, la calidad de los ensayos se consideró alta (32 ensayos recibieron un valor de bueno o suficiente).

Risperidona (19 ECA): la duración de los ensayos osciló entre tres semanas y seis meses y la calidad de los mismos fue valorada de baja a buena.

En los ensayos de menos de 12 semanas, se encontró un aumento significativo del riesgo (comparado con el placebo) en relación con la ganancia de peso (diez ECA), índice de masa corporal, presión sanguínea (menor), síntomas extrapiramidales (siete ECA) y prolactina elevada (tres ECA).

Los ensayos de 12 semanas o más mostraron un aumento significativo para la ganancia de peso (tres ECA) cuando se compararon con el placebo.

Los resultados de un solo ECA también se incluyeron en el estudio.

Olanzapina (siete ECA): la duración de los ensayos osciló entre tres y ocho semanas y fueron de buena calidad. En comparación con el placebo, se encontró un aumento significativo del riesgo para el aumento de peso (tres ECA), aumento de peso clínicamente significativo, aumento del índice de masa corporal (dos ECA), síntomas extrapiramidales, aumento de la presión sanguínea (menor) y aumento en triglicéridos (dos ECA), colesterol total (dos ECA), lipoproteínas de baja densidad del colesterol, insulina, prolactina (dos ECA), aspartato y alanin transaminasas (dos ECA). En comparación con la risperidona, la olanzapina mostró mayor aumento de peso y mayores anomalías metabólicas en pruebas de laboratorio (dos ECA). En comparación con la clozapina no se encontraron diferencias significativas en relación con la ganancia de peso y/o anomalías metabólicas de laboratorio.

Quetiapina (cuatro ECA): la duración de los ensayos varió entre seis y ocho semanas y estos fueron de buena calidad.

Se encontró un aumento significativo del riesgo para el aumento de peso (tres ECA), el aumento de la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca (menor) y la elevación de los triglicéridos, en comparación con el placebo.

Clozapina (tres ECA): la duración de los ensayos varió entre seis y 12 semanas y fueron de buena calidad. Todas las comparaciones se realizaron frente a un principio activo: olanzapina (dos ECA, ver arriba) y haloperidol (un ECA). Una mayor proporción de pacientes tratados con clozapina mostró una disminución en el recuento absoluto de neutrófilos en comparación con el haloperidol. No se encontraron diferencias en ninguno de los grupos en la puntuación total de la escala de movimientos anormales involuntarios. Además, las medias de aumento de peso fueron similares en ambos grupos.

Aripiprazol (cinco ECA): la duración de los ensayos osciló entre cuatro y ocho semanas y fueron de buena calidad. Se encontró un aumento significativo del riesgo para el aumento del peso (cinco ECA), el aumento de peso clínicamente significativo, el aumento en índice de masa corporal (tres ECA) y los síntomas extrapiramidales, en comparación con el placebo (cinco ECA). No se encontraron pruebas de la existencia de anomalías metabólicas de laboratorio y se observó una disminución de los niveles de prolactina (cuatro ECA).

Ziprasidona (un ECA): no hubo diferencias significativas entre grupos para los principales resultados en este ensayo de ocho semanas en niños con el síndrome de Tourette.

Paliperidona: no se encontraron estudios que cumplieran los criterios de inclusión.

Los ensayos de 12 semanas de duración o más, demostraron un aumento significativo en la ganancia ponderal, en comparación con placebo.

Conclusiones de los autores: existen pruebas que apoyan que el uso de antipsicóticos de segunda generación en niños está asociado con efectos metabólicos y neurológicos adversos.

COMENTARIO CRD

La pregunta del estudio se apoyó en criterios de inclusión claros. Se buscó en dos bases de datos electrónicas. No se informó sobre los términos de búsqueda ni se reflejó si la búsqueda estaba restringida por el idioma. No se intentó localizar ensayos no publicados. Se utilizaron medidas apropiadas para minimizar la probabilidad de errores y sesgos en los revisores y a la hora de seleccionar ensayos, extraer los datos y evaluar correctamente. La calidad de los ensayos se valoró mediante criterios relevantes. Aunque no se informó sobre los resultados individuales, en general, la calidad de los ensayos incluidos se consideró alta. Los ensayos se agruparon usando métodos apropiados. Se evaluó la heterogeneidad

dad estadística y se encontró heterogeneidad significativa en algunos análisis, todos relacionados con el aumento de peso. No se informó completamente de todas las estimaciones, lo cual hace difícil evaluar la fiabilidad de los resultados. Muchos de los resúmenes de las estimaciones se basaron en pocos ECA. Otras limitaciones son la escasa información sobre los pacientes, el pequeño tamaño muestral de los ensayos y la corta duración de los mismos (menos de diez semanas). Dadas las limitaciones de las pruebas y la posibilidad de que existan ensayos no incluidos, las conclusiones de los autores deberían ser consideradas con cautela.

Implicaciones de la revisión

Práctica clínica: los autores afirman que se necesita vigilar atentamente los posibles efectos adversos metabólicos y neurológicos y deberían considerarse parte del cuidado básico.

Investigación: los autores no indicaron ninguna implicación para la investigación.

Financiación: Canadian Institute of Health Research (Instituto Canadiense para la Investigación en Salud).

Asignación de descriptores: asignación por la NLM.

Descriptores: Adolescent; Antipsychotic Agents/adverse effects; Child; Child, Preschool; Humans; Infant; Mental Disorders /drug therapy; Metabolic Diseases/chemically induced; Nervous System Diseases/chemically induced; Randomized Controlled Trials as Topic; Risk Factors.

Número del registro de entrada: 12011004883.

Fecha de inclusión en la base de datos: 14/05/2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S. Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Safety*. 2011;34:651-668.

Tipo de Documento: Este *abstract* es un resumen crítico estructurado sobre una revisión sistemática que cumplió los criterios para ser incluida en el DARE. Cada resumen crítico contiene un breve sumario de los métodos, los resultados y las conclusiones de la revisión. A ello le sigue una valoración crítica detallada de la fiabilidad de la revisión y de fiabilidad de las conclusiones que en ella se presentan.