

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos traducidos

### Efectos adversos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: un meta-análisis bayesiano

**Autora de la traducción:** Juanes de Toledo B

*EAP Collado Villalba. Collado Villalba. Madrid (España).*

**Correspondencia:** Blanca Juanes de Toledo, [blanca.juanesdetoledo@gmail.com](mailto:blanca.juanesdetoledo@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: 16 de octubre de 2013

Evid Pediatr.2013;9:73

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Juanes de Toledo B. Efectos adversos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: un meta-análisis bayesiano. Evid Pediatr. 2013;9:73.

Traducción autorizada de: Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. Centre of Reviews and Dissemination (CRD). University of York. Database of Abstracts of Review of Effects web site (DARE) Documento número: 12012027166 [en línea] [Fecha de actualización: 2013; fecha de consulta: 13/08/2013]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12012027166#.UgnwIVPnZJU>

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=2013;9:73>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

# Efectos adversos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: un meta-análisis bayesiano

**Autora de la traducción:** Juanes de Toledo B  
EAP Collado Villalba. Collado Villalba. Madrid (España).

**Correspondencia:** Blanca Juanes de Toledo, blanca.juanesdetoledo@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" University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Traducción autorizada.

## AUTORES DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C<sup>1</sup>.

## AUTORES DEL RESUMEN ESTRUCTURADO

Revisores del CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Fecha de la evaluación: 2013. Última actualización: abril de 2013. URL del original en inglés disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12012027166#.UgnwIVPnZJU>

Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Centre for Reviews and Dissemination<sup>©</sup> 2013 University of York. Traducción autorizada.

## ARTÍCULO TRADUCIDO

**Título:** Efectos adversos de los antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes: un meta-análisis bayesiano.

**Resumen del CRD:** la revisión encontró que los antipsicóticos de segunda generación (ASG) causaron frecuentemente efectos adversos (EA) a corto plazo, tanto metabólicos como síndrome extrapiramidal, en niños y adolescentes; y que los perfiles de estos EA variaron según los diferentes fármacos. La determinación *a posteriori* de los métodos, la valoración subóptima de la calidad de los estudios y su dependencia de comparaciones indirectas, sugieren que estas conclusiones deben ser interpretadas con cautela.

**Objetivos de los autores:** valorar los EA a corto plazo de los ASG, en niños y adolescentes.

**Búsqueda:** los revisores consultaron MEDLINE y EMBASE (desde 1996 hasta octubre de 2010) y los registros de ensayos clínicos de la Food and Drug Administration y de la Agencia Europea de Medicamentos. Se proporcionan los términos de búsqueda. Las listas de referencia de los artículos y revisiones recogidos fueron evaluadas.

**Selección de los estudios:** los estudios elegibles fueron ensayos controlados a corto plazo (hasta 12 semanas) de los EA asociados con ASG en niños y adolescentes. Los estudios debían incluir al menos diez participantes en cada brazo y tener grupos control que recibieran placebo o que no recibiesen medicación. Se excluyeron los estudios que utilizaron diseños de cruzamientos, retrospectivos, de combinación o con discontinuación (no definidos más adelante). Los resultados de interés fueron los EA encontrados por el mayor número de estudios. Los niños y adolescentes en los estudios incluidos tenían esquizofrenia, trastorno bipolar, problemas de comportamiento (asociado con autismo o trastorno intelectual), síndrome de Tourette o trastornos de conducta. El rango de edad entre los participantes fue de 5 a 17 años, y poco más de uno de cada cuatro estudios se restringió a adolescentes. La mayoría de los participantes en la mayoría de los estudios fueron varones de raza blanca. Los ASG utilizados fueron el aripiprazol, la clozapina, la olanzapina, la quetiapina, la risperidona y la ziprasidona. Las dosis de los fármacos variaron tanto dentro del mismo estudio como entre estudios. La mayoría de los estudios incluyó un periodo de lavado. Los resultados de la revisión incluyeron el peso, parámetros metabólicos (glucosa, colesterol, triglicéridos), prolactina, somnolencia o sedación y síndrome extrapiramidal (incluyendo acatisia). La mayoría de los estudios se realizaron en EE. UU. y fueron financiados por la industria.

Los autores no comunicaron cuántos revisores realizaron la selección de estudios.

**Evaluación de la calidad de los estudios:** la calidad de la descripción de los EA se evaluó mediante la asignación de un punto cuando se daban datos detallados (como media y desviación estándar para variables continuas), y cero puntos cuando los datos faltaban o estaban incompletos. El rango de puntuación podía variar de 1 a 13 puntos.

Dos revisores evaluaron la calidad de los estudios de forma independiente.

**Extracción de los datos:** los revisores extrajeron las tasas de eventos (datos binarios) y los cambios medios desde el nivel basal (datos continuos) de cada estudio. Los datos que faltaban no fueron imputados.

Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente, volviendo al trabajo original en caso de desacuerdo. Se contactó con los autores de los estudios originales para conseguir la información que faltaba.

**Métodos de síntesis:** se realizó un meta-análisis bayesiano de comparación de tratamientos múltiples utilizando el método Monte-Carlo basado en cadenas de Markov de imputación múltiple de datos faltantes. Se combinaron los datos binarios según un modelo de regresión logística. Los datos continuos se combinaron utilizando una escala natural. Los resultados se expresaron como *odds ratio* para los datos binarios y como diferencia de medias de los cambios desde el nivel basal para los datos continuos, cada uno con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se realizaron análisis de sensibilidad de estudios aleatorios con diferentes opciones de elección para distribuciones previas de baja información.

**Resultados de la revisión:** se incluyeron 41 estudios (4015 participantes, rango 9 a 302). El meta-análisis incluyó 93 brazos: entre 4 y 25 brazos por cada intervención activa y 23 brazos control (no tratados o placebo). La calidad de la descripción de los EA se calificó como moderada (puntuación media de 5 sobre 13 puntos).

Los datos recogidos de la clozapina solo permitieron analizar la ganancia de peso y la somnolencia; otros medicamentos fueron evaluados para todos los resultados. Los resultados presentados aquí muestran una diferencia significativa entre el grupo de intervención frente al de placebo o ningún tratamiento; los resultados para otras comparaciones no fueron significativos. El aumento de peso se informó en 25 estudios (62 brazos, 3401 participantes). El aripiprazol, la clozapina, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona se asociaron a un aumento significativo del peso. Las *odds ratio* para el riesgo de aumentar de peso variaron de 3,77 (IC 95% 0,37 a 16,27) para ziprasidona hasta 15,1 (IC 95% 6,56 a 31,1) para olanzapina. El aumento medio de peso osciló entre 0,89 y 3,99 kg (30 estudios, 66 brazos,

3221 participantes) y fue mayor para olanzapina (aumento medio de 2,99 kg). La ziprasidona se asoció con una pérdida ponderal media de 0,1 kg, sin significación estadística.

Se comunicaron resultados metabólicos en diez estudios (27 brazos, 1655 a 1784 participantes). La risperidona y la olanzapina aumentaron significativamente la glucemia (aumentos medios de 2,09 a 3,7 mg/dl). La quetiapina y la olanzapina aumentaron de forma significativa el colesterol (aumentos medios de 4,46 a 10,77 mg/dl) y los triglicéridos (aumento medio de 19,5 a 20,18 mg/dl).

El aumento de prolactina se comunicó en 12 estudios (26 brazos, 1180 participantes). La risperidona, la olanzapina y la ziprasidona aumentaron significativamente el riesgo de una elevación significativa en la prolactina (*odds ratio* de 15,6 a 38,63). La sedación y la somnolencia se comunicaron en 29 estudios (66 brazos, 3348 participantes) y todas las drogas mostraron un riesgo significativamente mayor (*odds ratio* de 5,44 a 54,82). Se comunicó síndrome extrapiramidal (incluyendo acatisia) en 28 estudios (63 brazos, 3258 participantes), mostrando un riesgo significativamente mayor la ziprasidona, la olanzapina, el aripiprazol y la risperidona (*odds ratio* 3,71 a 20,56). Se comunicaron intervalos de confianza para todos los análisis. Los resultados de los análisis de sensibilidad no difirieron sustancialmente de los de los análisis principales.

**Conclusiones de los autores:** Los ASG causan frecuentemente efectos metabólicos adversos a corto plazo y síndrome extrapiramidal en niños y adolescentes. Los perfiles de EA variaron entre los diferentes fármacos.

## COMENTARIO DEL CRD

Los objetivos de la revisión fueron claros. Los criterios de inclusión se alteraron *a posteriori*, y se excluyeron todos los estudios a largo plazo sobre la base de que probablemente serían continuación de los ensayos financiados por la industria. Como la inclusión se limitó a estudios que informaban sobre los EA que habían sido más frecuentemente comunicados en otros estudios, los resultados de la revisión también aparecen determinados *a posteriori*. Se realizó la búsqueda en fuentes relevantes de los estudios publicados y no publicados. No está claro si existió limitación por idioma. Se tomaron medidas para limitar los posibles sesgos y error del revisor al contar con más de un revisor para evaluar de forma independiente la calidad de los estudios y la extracción de datos; no está claro si esta medida se aplicó también a la selección de estudios. Los autores solo evaluaron la calidad de aquellos estudios que comunicaron detalles estadísticos adecuados para sus resultados de interés. No se aportaba,

en cambio, información de otros factores (como comparabilidad de los grupos y cegamiento en la evaluación del resultado) y fue difícil determinar la calidad de los datos incluidos en la revisión.

El meta-análisis se basó en gran medida en comparaciones indirectas de fiabilidad incierta debido a la heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios. No está claro si los estudios fueron estadísticamente homogéneos. Los autores reconocieron que había pocos datos y amplios intervalos de confianza para algunas comparaciones, y que los estudios fueron de corta duración.

La determinación *a posteriori* de los criterios de inclusión de la revisión, la evaluación de la calidad subóptima y la dependencia de las comparaciones indirectas aconsejan que las conclusiones de los autores sean interpretadas con cautela.

### Implicaciones de la revisión

**Práctica clínica:** las guías para el uso de los ASG en niños y adolescentes deben aconsejar la monitorización clínica y biológica cuidadosa de los EA. Estos fármacos deberían prescribirse solo para indicaciones basadas en la evidencia.

**Investigación:** los autores afirman que se necesitan urgentemente estudios comparativos de múltiples brazos a largo plazo de los ASG en niños y adolescentes que deberían informar tanto de la eficacia como de los EA. Los autores también recomiendan la realización de estudios a largo plazo de quetiapina y olanzapina, la investigación de los niveles de prolactina y riesgo de osteoporosis en mujeres tratadas con risperidona, olanzapina y ziprasidona, así como investigar de qué modo otros factores moderadores (aparte del género) contribuyen a las tasas de eventos adversos. Señalaron

que se necesitaban estándares más altos en la notificación de los EA.

**Financiación:** Unión Europea; Université Pierre et Marie Curie, Francia.

**Asignación de descriptores:** Asignación por la NLM.

**Descriptores:** Adolescent; Antipsychotic Agents/adverse effects; Bayes Theorem; Child; Disorders of Excessive Somnolence/chemically induced; Humans; Hyperglycemia/chemically induced; Hyperlipidemias/chemically induced; Hyperprolactinemia/chemically induced; Weight Gain/drug effects.

**Número del registro de entrada:** I2012027166.

**Fecha de inclusión en la base de datos:** 17/04/2013.

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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.* 2012;32: 309-16.

### 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 resumen 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.