

David Fraguas*, Carmen Moreno**

* Servicio de Salud Mental, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid.

** Servicio de Psiquiatría Infanto-Juvenil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid.

Correspondencia:

David Fraguas
Servicio de Salud Mental. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
C/Seminario, 4. 02006 Albacete
Correo electrónico: david.fraguas@cibersam.es

Conflictos de intereses:

David Fraguas ha actuado como consultor o ha recibido honorarios de Otsuka, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Lundbeck, GlaxoSmithKline y Janssen.

Carmen Moreno ha actuado como consultora o ha recibido honorarios de Otsuka, AstraZeneca, y Bristol-Myers Squibb.

Financiación: Este trabajo ha sido realizado con financiación económica de Otsuka.

Eficacia y seguridad de aripiprazol en el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos

Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of children and adolescents with psychiatric disorders

RESUMEN

Objetivo. Revisar los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de aripiprazol (APZ) en el tratamiento de trastornos mentales en niños y adolescentes.

Metodología. Revisión de la literatura de todos los artículos publicados en inglés o castellano en PubMed y Google Scholar hasta mayo de 2012 sobre eficacia y la seguridad de APZ en niños y adolescentes.

Resultados. El APZ ha demostrado eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y las alteraciones del comportamiento asociadas al trastorno del espectro autista. Asimismo, hay datos que sugieren eficacia del APZ en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos por tics, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de conducta y otros trastornos, como trastorno delirante o trastorno por estrés posttraumático. APZ tiene un perfil de seguridad favorable, con menos aumento de peso que otros antipsicóticos (NNH

para aumento de peso igual o mayor de 7%: olanzapina 3, risperidona 6, quetiapina 9, y APZ 12), mínimos efectos cardiometabólicos y ausencia de aumento de prolactina. El principal efecto secundario descrito es la acatisia.

Conclusiones. En el conjunto de los antipsicóticos, el APZ es un fármaco eficaz y seguro, con un perfil de tolerabilidad muy favorable. Sin embargo, los datos disponibles en niños y adolescentes son todavía escasos y son necesarios más ensayos clínicos controlados en esta población.

Palabras clave: Aripiprazol, Niños y adolescentes, Psiquiatría, Eficacia, Seguridad, Tolerabilidad.

ABSTRACT

Objective. To review available data on efficacy and safety of aripiprazole (APZ) in the treatment of mental disorders in children and adolescents.

Methods. Comprehensive review of all articles publis-

hed in English or Spanish in PubMed and Google Scholar until May 2012 on efficiency and safety of APZ in children and adolescents.

Results. APZ has shown efficacy in the treatment of schizophrenia, bipolar disorder and behavioral disturbances associated with autistic spectrum disorder. There are also data suggesting efficacy of APZ in attention deficit/hyperactivity disorder, tic disorders, obsessive-compulsive disorder, conduct disorder and other disorders such as delusional disorder or PTSD. APZ has a favorable safety profile, with less weight gain than other antipsychotics (NNH for weight gain equal to or greater than 7%: olanzapine 3, risperidone 6, quetiapine 9 and APZ 12), minimal cardiometabolic side-effects and no increase of prolactin. The main side effect is akathisia.

Conclusions. Among the group of antipsychotics, APZ is an effective and safety drug with a favorable tolerability profile. However, available data in children and adolescents are still scarce and more controlled clinical trials in this population are warranted.

Keywords: Aripiprazole, Children and Adolescents, Pediatrics, Efficacy, Safety, Tolerability.

1. INTRODUCCIÓN

La prescripción de antipsicóticos de segunda generación (ASG) en niños y adolescentes se ha convertido en una práctica clínica común en el tratamiento de los trastornos del espectro esquizofrénico, trastorno bipolar y algunos trastornos no psicóticos^{85,118}. El número de prescripciones y la duración del tratamiento con estos fármacos en población pediátrica han aumentado considerablemente en Europa y en Estados Unidos en las dos últimas décadas^{2,85,86,92,94}, ocasionando una creciente preocupación por los efectos secundarios, especialmente sobre parámetros metabólicos, de este grupo de fármacos^{15,23,43}.

El Aripiprazol (APZ), un ASG agonista parcial de receptores dopaminérgicos, comercializado en Estados Unidos en el año 2002, en Europa en 2004 y en Japón en 2006, presenta un perfil de efectos secundarios metabólicos más favorable que otros ASG¹⁵, por lo que contribuye a optimizar el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos mentales.

Este trabajo revisa los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de APZ en el tratamiento de trastornos mentales en niños y adolescentes.

Tabla 1. Usos del aripiprazol en niños y adolescentes
Usos aprobados por FDA (rango de edad)
Esquizofrenia (13-17 años)
Episodio maniaco de TB (10-17 años) ¹
TEA y TGD: Aprobado para tratamiento de la irritabilidad asociada con TEA (6-17 años)
Usos aprobado por EMA (rango de edad)
Esquizofrenia (15-17 años)
Otros usos (sin aprobación oficial FDA o EMA)
Trastorno de Tourette
TOC
Trastornos por Tics
TDAH
EMA: Agencia del medicamento de la Unión Europea. FDA: Agencia del medicamento de Estados Unidos. TB: Trastorno bipolar. TDAH: Trastorno por Déficit de atención e hiperactividad. TEA: Trastorno del Espectro Autista. TGD: Trastorno Generalizado del Desarrollo. TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo.
1. Aripiprazol está indicado en el tratamiento de episodio maniaco en niños y adolescentes tanto en monoterapia como asociado a litio o valproico.

2. MÉTODOS

Realizamos una revisión de la literatura de todos los artículos publicados en inglés o castellano en PubMed y Google Scholar hasta Mayo de 2012 sobre eficacia y seguridad de APZ en niños y adolescentes. Para ello utilizamos los siguientes términos clave de búsqueda (realizamos la búsqueda en inglés; ofrecemos la traducción al castellano entre paréntesis): aripiprazole (aripiprazol), children (niños), pediatric (pediátrico), child (niño), psychiatry (psiquiatría), psychosis (psicosis), schizophrenia (esquizofrenia), bipolar disorder (trastorno bipolar), autism (autismo), Tourette, Tics disorders (trastornos por tics), obsessive compulsive disorder (trastorno obsesivo compulsivo), depression (depresión) and atypical antipsychotics (antipsicóticos atípicos).

Completamos la búsqueda con una selección manual adicional de las listas de referencias de los artículos de revisión sobre el tema para asegurar que todos los estudios pertinentes fueron incluidos.

Identificamos un total de 121 artículos que cumplían los criterios iniciales de búsqueda. Clasificamos los artículos en función de si estudiaban eficacia (24 artículos), tolerabilidad (19 artículos) o ambos (50 artículos). Descartamos los artículos que no se ocupaban de eficacia ni tolerabilidad del APZ en niños y adolescentes (28 artículos). Las Tablas 2, 3 y 4 muestran los artículos seleccionados según patologías y en función de si evaluaban la eficacia, la tolerabilidad o ambas.

3. PERFIL FARMACOLÓGICO

El APZ tiene un perfil farmacológico único, que difiere del de los otros antipsicóticos. La acción no solo sobre receptores dopaminérgicos, sino sobre receptores serotoninérgicos y otros receptores ligados a proteína G, transportadores y canales de iones, modula sus propiedades terapéuticas y contribuye a las diferencias en el perfil de efectos adversos¹⁰⁰.

3.1. Afinidad por los receptores de dopamina D2

Dentro de los receptores dopaminérgicos, el APZ presenta la mayor afinidad por los receptores D2 y D3, mayor que para la dopamina endógena, y afinidad moderada por los D4. Lo que le confiere especificidad frente a otros antipsicóticos, que fundamentalmente actúan como antagonistas dopaminérgicos, es su actividad como agonista parcial de los receptores D2 ($K_i=0.34$ nM). Esto implica que el APZ puede modular el grado de bloqueo a nivel D2, incrementándolo o disminuyéndolo en función del grado de bloqueo previo, lo que favorece la estabilización de la neurotransmisión mediada por los estos receptores sin necesidad de un excesivo bloqueo¹⁰⁹.

De manera complementaria, en estudios *in vitro* en células humanas se ha visto que según el tipo celular y la función examinada, el APZ puede actuar tanto como agonista, agonista parcial o incluso antagonista de los receptores D2, sustentando hipótesis previas acerca de la potencial selectividad funcional de la molécula^{63,100}.

Los niveles de ocupación de los receptores D2 y D3 son altos, con niveles medios que oscilan entre el 71% a dosis de 2 mg/d hasta el 96% a dosis de 40 mg/d¹²¹. El APZ no muestra preferencia por áreas cerebrales específicas, a diferencia de otros antipsicóticos atípicos, en los que la afinidad es mayor por receptores extraestriatales⁵⁰. Este mecanismo específico de acción puede contribuir a la menor susceptibilidad para los efectos extrapiramidales y al efecto favorable sobre la prolactina en compara-

ción con otros antipsicóticos.

3.2. Afinidad a receptores de serotonina 5HT

El APZ presenta afinidad por varios receptores serotoninérgicos, mayor para los 5-HT2B, aunque la afinidad es también significativa (5–30 nM) por los 5-HT1A, 5-HT2A o 5-HT7.

Funcionalmente, como otros antipsicóticos atípicos, es un agonista parcial del receptor 5-HT1A y antagonista del 5-HT2A. Además, antagoniza el 5-HT7, actúa como agonista parcial del 5-HT2C y como agonista inverso de los receptores 5-HT2B^{57,100}. El APZ tiene afinidad moderada por el transportador de serotonina. Dicho perfil sobre los receptores serotoninérgicos probablemente explica en parte sus propiedades antidepresivas y el perfil de efectos secundarios.

Por una parte, el agonismo parcial 5-HT1A se asocia con mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión y con mejoría de los síntomas cognitivos⁷⁸. Junto con el antagonismo por los receptores 5HT2A, se postula que puede disminuir los efectos extrapiramidales y mejorar los síntomas negativos secundarios^{34,54}.

La función de antagonismo 5-HT7 se ha relacionado también con la acción antidepresiva del fármaco, aunque los estudios básicos se han desarrollado en ratones y las diferencias en las variantes de receptores en ambas especies hacen que los resultados no sean fácilmente extrapolables a humanos⁹⁸.

A nivel metabólico, se ha sugerido que el incremento de peso asociado a antipsicóticos podría tener un componente genético mediado por el antagonismo sobre los receptores 5HT2C⁸³. En este sentido, el efecto agonista parcial del APZ sobre este receptor podría regular el apetito y explicar en parte el menor incremento de peso asociado a este fármaco¹²⁸.

3.3. Afinidades por otros receptores y otros mecanismos de acción

El APZ tiene afinidad moderada (5–30 nM) por los receptores de histamina H1 y los α -adrenérgicos, menor (30–200 nM) por los β -adrenérgicos y los receptores de histamina H3 e inapreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos¹⁰⁰. Por tanto, los efectos secundarios derivados de la acción sobre estos receptores, fundamentalmente aumento de peso, sedación y efectos anticolinérgicos, aunque potencialmente presentes, lo están en menor grado que con otros antipsicóticos⁵⁸.

3.4. Farmacocinética

El APZ presenta cinética lineal y tiene una vida media de aproximadamente 75 horas. Las concentraciones plasmáticas son estables tras 14 días de administración y la concentración plasmática máxima se alcanza 3-5 horas tras la administración. Solo tiene un metabolito activo, el dehidroaripiprazol, del que no se conoce si contribuye al efecto farmacológico. El APZ es metabolizado fundamentalmente por los citocromos CYP2D6 y CYP3A4, lo que puede favorecer la interacción con otros fármacos⁴⁹.

En un estudio farmacocinético con APZ oral en 21 niños y adolescentes, se confirmó la cinética lineal dosis dependiente para esta población. Aunque para dosis equivalentes los parámetros farmacocinéticos fueron similares en niños y adolescentes comparados con adultos, los picos máximos de concentración fueron mayores y ocurrieron antes en el caso de los menores. Esto podría implicar mayor susceptibilidad a efectos adversos dosis-dependientes y justificar la necesidad de realizar escalada de dosis más lenta en esta población^{35,36}.

4. EFICACIA DE ARIPIPRAZOL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

4.1. Esquizofrenia

La eficacia del APZ para el tratamiento de la sintomatología psicótica en adolescentes con esquizofrenia entre 13 y 17 años se ha comprobado mediante un estudio aleatorizado doble ciego de 6 semanas de duración comparando APZ 10 mg/día (n=99) y 30 mg/día (n=97) frente a placebo (n=98)⁴⁰. Con ambas dosis de APZ se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en los síntomas psicóticos medidos con la PANSS, tanto total como en la subescala de síntomas positivos, en la CGI de mejoría y de gravedad y la C-GAS. La mejoría en los síntomas negativos fue significativa al final del estudio con la dosis de 10mg/d, y en las semanas 4 y 5 con la de 30 mg/d. La mejoría fue más rápida con la dosis de 30 mg/d, con diferencias significativas frente a placebo desde la primera semana. Las tasas de remisión a las 6 semanas de tratamiento fueron superiores al 50% en ambos brazos de tratamiento activo, frente a 36% en el grupo placebo. Los pacientes más beneficiados fueron aquellos más graves en la evaluación basal. Entre los acontecimientos adversos más frecuentes se encontraron los síntomas extrapiramidales, la somnolencia y el tem-

blor, más frecuentes con la dosis de 30 mg/día. A diferencia de lo reportado con otros tratamientos, el incremento de peso fue moderado (incremento >7%: placebo: 1.0%; 10 mg, 4%; 30 mg, 5.2%) y no hubo cambios en glucosa o en el perfil lipídico. Los niveles de prolactina disminuyeron en todos los grupos, aunque más en los pacientes en tratamiento activo⁴⁰.

En un análisis secundario de este mismo ensayo clínico se constató la eficacia para reducir la dimensión excitabilidad-hostilidad medida mediante la PANSS, de forma más rápida y consistente con la dosis de 30 mg/d⁹⁵.

No se han localizado en la realización de esta revisión estudios doble ciego que comparen APZ con otros antipsicóticos de segunda generación que puedan orientar acerca de la secuencia óptima de tratamientos para la esquizofrenia de inicio en la infancia y la adolescencia. En este sentido, un estudio epidemiológico de efectividad a 6 meses, incluyendo pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados de edad entre 6 y 17 años tratados con diferentes antipsicóticos de segunda generación, no encontró diferencias significativas entre APZ y risperidona, olanzapina, quetiapina o ziprasidona⁸⁷.

El perfil farmacológico y el comparativamente mejor perfil metabólico, han motivado que se considere una alternativa como estrategia aumentativa en pacientes graves, como aquellos en tratamiento con clozapina, aunque la evidencia de eficacia es aún limitada³. El mejor perfil metabólico también apoya su utilidad en casos de trastornos psicóticos secundarios a enfermedades orgánicas, como el lupus eritematoso sistémico, en las que el riesgo de aumento de peso y alteración en el perfil lipídico debidas a la enfermedad y a los tratamientos de la misma son prominentes⁸¹.

Además, se han comunicado casos en los que ha sido eficaz en el tratamiento de adolescentes esquizofrénicos con estupor catatónico, que requieren una atención especial debido al riesgo de reacciones adversas a los medicamentos^{59,108}.

A pesar de que parece una consecuencia esperable, aún no está demostrado si la mejor tolerabilidad mejorará la adherencia terapéutica en los pacientes con psicosis de inicio temprano. La utilidad para prevenir la transición a psicosis, otra potencial indicación en este grupo de edad, está siendo actualmente estudiada⁸.

4.2. Trastorno bipolar tipo I

Los primeros estudios publicados que orientan ha-

cia la eficacia del APZ en trastorno bipolar en niños y adolescentes son estudios retrospectivos de revisión de casos que incluían pacientes con trastorno bipolar y con diagnósticos dentro del espectro bipolar^{5,9}. En el primero de ellos, que incluía 30 niños y adolescentes, se obtuvo mejoría en 67% de los pacientes⁵. El otro estudio, que incluía a 41 menores, encontró mejoría en el 71% tras 4,6 meses de seguimiento medio⁹. En ninguno de ellos se comunicaron efectos adversos graves, siendo los más frecuentemente encontrados la sedación, acatisia y las alteraciones gastrointestinales, apareciendo una tendencia hacia pérdida de peso a lo largo del seguimiento^{5,9}.

Un estudio abierto, que incluyó 17 pacientes entre 6 y 17 años con trastorno bipolar (tipos I, II o no especificado) tratados con APZ, encontró mejoría significativa en la escala de manía YMRS (-18 +/- 6,9 puntos) tras 8 semanas de tratamiento¹⁰. La sedación y las alteraciones gastrointestinales fueron los efectos adversos más frecuentes y dos pacientes abandonaron el estudio por desarrollar sintomatología extrapiramidal. No se comunicó aumento de peso significativo a lo largo del seguimiento¹⁰.

El primer estudio publicado doble ciego para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos en niños y adolescentes (10-17 años) con trastorno bipolar I, en el que se comparaba el tratamiento con APZ 10 mg/día (n=98), APZ 30 mg/día (n=99), y placebo (n=99) durante 4 semanas, encontró mejoría estadísticamente significativa en la variable principal, la YMRS, para ambas dosis de tratamiento frente a placebo, y en la mayoría de las variables secundarias, incluyendo las escalas de hiperactividad (ADHD-RS)³⁹. Las tasas de abandono fueron mayores para la dosis más alta de APZ (el 14,3% para la dosis de 10 mg/d, y el 22,2% para la dosis de 30 mg/d) y también las tasas de abandono debido a efectos adversos (4% frente a 7%). Los efectos adversos más frecuentes fueron los síntomas extrapiramidales, además de somnolencia y fatiga, con aumento de peso similar en los 3 brazos de tratamiento. No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros analíticos, con tendencia hacia el descenso en los niveles de prolactina. El porcentaje de respuesta de este estudio doble ciego fue del 66%, frente al 75% del reportado en estudios abiertos⁶⁷.

Un análisis secundario de estos datos mostró que 7 de los 11 ítems individuales de la YMRS mejoraron significativamente en pacientes tratados con APZ frente a aquellos tratados con placebo, siendo el tamaño del efecto mayor para la irritabilidad, el comportamiento agresivo

y el aumento de energía/actividad motora⁷⁰.

Este tratamiento también se ha probado en niños en edad pre-escolar y escolar (4-9 años) que cumplían criterios diagnósticos DSM-IV de trastorno bipolar I, II, no especificado y ciclotimia, y que presentaban clínica maníaca (puntuaciones >15 en la YMRS) en el momento de inclusión^{38,42}. El mismo grupo examinó la utilidad de la medicación (en dosis de hasta 15 mg/día) para los síntomas maníacos en una fase de tratamiento abierto de 16 semanas de duración (incluyendo 96 niños y adolescentes) y en una fase de continuación doble ciego frente a placebo⁴². Los resultados de la fase abierta mostraron mejoría significativa de la YMRS y de la mayoría de las medidas de eficacia secundarias, incluyendo respuesta al tratamiento en el 62,5% de los pacientes. El incremento de peso fue de 2,4 +/- 1,9 kg³⁸. Los pacientes que mejoraron fueron aleatorizados a APZ (n=30) o placebo (n=30) durante 72 semanas, con elevadas tasas de abandono del tratamiento en ambos brazos (50 y 90% respectivamente) en las primeras 4 semanas⁴².

En cualquier caso, las guías actuales publicadas en nuestro país sugieren que, debido a las dificultades diagnósticas, previo a la adolescencia solo es adecuado el diagnóstico de trastorno bipolar I (Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre trastorno bipolar. Madrid: Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría 2012. UAH/AEN Núm.2012/1) por lo que los resultados de este estudio han de ser interpretados con cautela en nuestro medio.

4.2.1. Trastorno bipolar y Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

El APZ también se ha testado en pacientes con síntomas maníacos en el contexto de trastorno bipolar y comorbilidad con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Un primer estudio abierto de 6 semanas de duración incluyendo 10 pacientes encontró mejoría significativa tanto en los síntomas maníacos, medidos mediante la YMRS, como en los síntomas de hiperactividad/impulsividad e inatención¹¹⁴. Posteriormente, el mismo grupo llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 6 semanas de duración incluyendo niños y adolescentes (8-17 años) con trastorno bipolar I o II y TDAH comórbido comparando APZ (n=18) frente a placebo (n=25) a dosis variable entre 5 y 20 mg/día¹¹³.

De las variables principales de resultado, sólo se obtuvo mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la YMRS (27.22 vs 19.52, $p=0.02$; tamaño del efecto=0.80), no hallándose diferencias entre grupos en síntomas de TDAH, peso o síntomas depresivos. Las tasas de respuesta (88.9% vs 52%, $p=0.02$, NNT 2.7) y remisión (72% vs 32%, $p=0.01$, NNT=2.5) también fueron superiores para el tratamiento con APZ. Posteriormente, 16 de los pacientes estabilizados con APZ que presentaban aún síntomas clínicamente relevantes de TDAH, fueron incluidos en un estudio aleatorizado cruzado comparando metilfenidato y placebo (2 semanas cada tratamiento). En este caso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en atención o hiperactividad, ni tampoco en síntomas de manía o peso¹²⁷. Los resultados de ambos estudios deben no obstante tomarse como preliminares debido al pequeño tamaño muestral.

4.3. Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Hasta la fecha, varios estudios han tratado de valorar la eficacia del APZ en niños y adolescentes con varios trastornos del espectro autista (TEA), fundamentalmente para tratar las alteraciones de conductas que frecuentemente los acompañan.

Uno de los primeros estudios incluyó 5 niños (edad media 12,2 años) con trastorno generalizado del desarrollo (TGD) que recibieron APZ durante al menos 8 semanas (media 12, 8 semanas). Todos ellos respondieron con mejoría, sobre todo de agresividad, autolesiones e irritabilidad¹⁰⁵.

Un estudio abierto de 14 semanas incluyó 25 niños y adolescentes (5-17 años) con diagnósticos de trastorno generalizado del desarrollo sin especificar (TGD-NOS) ($n=21$) o síndrome de Asperger ($n=4$), tratados con dosis de APZ entre 2.5 y 15.0 mg/día (media 7.8 mg/día). El cociente intelectual medio fue 84, con importante variabilidad (rango 48-122). La mayoría de los pacientes presentó mejoría en los síntomas de irritabilidad grave, tales como agresividad, autoagresiones o rabietas objetivada con mejoría en CGI-I en 88% (puntuación de 1 ó 2) y mejoría superior al 25% en la irritabilidad medida con la Aberrant Behavior Checklist-Irritability (ABC-I). Todos los pacientes con síndrome de Asperger respondieron, frente al 86% de los pacientes con TGD-NOS. Las puntuaciones medias en la ABC-I variaron de 29 en el momento basal a 8.1 tras 14 semanas. El APZ fue bien tolerado, aunque los familiares refirieron sintoma-

logía extrapiramidal leve en el 36% de los pacientes, con aumento de peso en el 76% (aumento medio 2,7 kg) e incremento significativo del índice de masa corporal (IMC)¹⁰⁴.

En un estudio naturalista retrospectivo en 34 pacientes (4.5-15 años) con trastorno generalizado del desarrollo (TGD) y alteraciones graves de conducta (agresividad, hostilidad, hiperactividad o impulsividad), seguidos durante 4-12 meses, la monoterapia con APZ (dosis media 8,1 mg/día) se asoció con una mejoría significativa en las conductas desadaptativas en un tercio (32,4%) de los pacientes. La agitación (26,5%) y el insomnio (14,3%) fueron los efectos adversos más frecuentes, con tasas de abandono de 35.3% por falta de eficacia efectos adversos⁷⁴. Otro estudio retrospectivo en 14 pacientes pediátricos con TGD y tratamiento con APZ (dosis media 7,7+/-3,3 mg/d) añadido al tratamiento habitual, encontró mejoría en síntomas psicóticos positivos, agresividad, autolesiones, comportamiento estereotipado, irritabilidad, comportamientos obsesivos, hiperactividad y fluctuaciones del ánimo, aunque el 35% dejó el tratamiento por efectos adversos (acatisia e insomnio fundamentalmente)⁵⁶.

A pesar de eso, parece que la respuesta en los pacientes con TEA puede ser peor que en otros pacientes con discapacidad intelectual. En un estudio retrospectivo de 32 niños con varios trastornos del desarrollo, la presencia de TEA predijo peor respuesta al tratamiento con APZ¹¹⁵. Mientras que la conducta mejoró en 10 de 18 (56%) niños con retraso mental en la muestra global, solo lo hizo en 5 de los 13 (37%) de los 24 niños con trastornos del espectro autista y retraso mental, incluyendo 4 de los 5 (80%) con trastornos del desarrollo complejos, frente al 100% de aquellos con retraso mental sin TEA.

La eficacia y la seguridad del APZ para el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista en niños y adolescentes (6-17 años) ha sido evaluada en dos estudios aleatorizados doble ciego controlados frente a placebo de 8 semanas de duración, que incluyeron 213 sujetos en tratamiento con APZ y 103 en tratamiento con placebo^{71,88}. En ambos, la variable principal de resultado fueron las alteraciones de comportamiento evaluadas mediante la ABC-I. De ellos, uno es un estudio con dosis fijas ($n=218$) (Marcus et al, 2009) y el otro utiliza dosis flexibles ($n=98$)⁸⁸. En el estudio de dosis fijas, se incluyeron 4 brazos de tratamiento (5, 10, y 15 mg/día de APZ y placebo). Todas las dosis probadas de APZ se asociaron

con mejoría significativa en las puntuaciones medias de ABC-I y CGI-I frente a placebo⁷¹. Las tasas de discontinuación debidas a efectos adversos variaron entre el 7,4 y el 13,6%, siendo mayores para la dosis de 10 mg/día. La discontinuación debida a efectos adversos se asoció fundamentalmente con sedación. Hubo ganancia de peso entre 1,3 y 1,5 kg. El estudio de dosis flexible⁸⁸, en el que el incremento de dosis fue de 2 mg/día a 15 mg/día según juicio clínico, el APZ (dosis media final 8.9 mg/día; rango= 2-15 mg/día) se asoció con mejoría significativa en las puntuaciones de la ABC-I y CGI-I frente a placebo, encontrándose mejoría de la respuesta con el incremento de dosis. La ganancia de peso media a las 8 semanas fue de 2.0 kg con APZ frente a 0.8 kg con placebo.

Entre las medidas de eficacia secundaria, se objetivó mejoría significativa en los niveles de estereotipias frente a placebo. Aunque la tendencia era hacia la mejoría con APZ, no hubo diferencias significativas en los comportamientos repetitivos. En ambos estudios la somnolencia y la sedación fueron los efectos adversos más frecuentes (31,4% APZ, 7,9% placebo). También se comunicaron más casos de sintomatología extrapiramidal, incluyendo temblor, discinesia y rigidez (20,9% APZ, 4,7% placebo) y disminución en los niveles de prolactina frente a placebo.

En un análisis secundario de los resultados en los distintos ítems de la subescala de irritabilidad de la ABC-C de estos estudios^{71,88} se vio que la mejoría en la irritabilidad con el APZ se debía fundamentalmente a mejoría en los ítems relativos a rabietas (cambios de humor, gritos, lanzamiento de objetos), comportamientos estereotipados e hiperactividad¹. Otro análisis secundario objetivó además mejoría superior a placebo en calidad de vida relativa a la salud, en concreto en funcionamiento emocional, social y cognitivo¹¹⁶.

De los pacientes que habían completado los 2 estudios de eficacia a 8 semanas^{71,88,174} en tratamiento previo con APZ y 74 con placebo, junto con 86 que se incluyeron de novo, participaron en un estudio abierto con dosis flexible de APZ (2-15 mg/día) de 52 semanas de duración^{72,73}. El 60,3% completó el estudio, siendo el cambio medio en la ABC-I de -8,0 en los pacientes de novo y -6,1 en los que tomaron placebo previamente, manteniéndose la mejoría en los que tomaron en la fase aguda APZ. Durante el año de seguimiento, no obstante, hasta el 38,2% inició tratamiento concomitante con otros psicofármacos⁷³. El 86,7% de los pacientes experimentó efectos adversos,

siendo los más frecuentes el aumento de peso, las alteraciones gastrointestinales y el insomnio. Apareció sintomatología extrapiramidal en el 14,5% de los pacientes. El IMC z-score aumentó a los 9 meses en 0.33, apareciendo cambios metabólicos clínicamente significativos en glucosa (2%), colesterol total (5%), colesterol LDL (7%), colesterol HDL (30%) y triglicéridos (5%)⁷².

Junto con lo anterior, hay datos preliminares, no demostrados en estudios de eficacia, que sugieren que el APZ puede mejorar la interacción social, una de las características nucleares de los TEA, aumentando el interés en las actividades escolares y la comunicación⁵⁵. Se ha visto también potencial de eficacia para el tratamiento de la irritabilidad asociada al síndrome de X frágil, la causa de autismo debida a alteración génica única más frecuente³².

4.4. Trastorno por Déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Findling y colaboradores⁴¹ evaluaron la eficacia de APZ en pacientes con TDAH (60,9% tipo combinado y 39,1% tipo predominantemente inatento) (8-12 años de edad, N=23) en un estudio abierto de 6 semanas de duración. Antes del inicio del estudio, el 34,8% de los participantes estaba en tratamiento con estimulantes. La dosis media final fue 6,7 mg/día. El APZ produjo mejoría significativa en los síntomas de TDAH (a nivel global y en los dominios de inatención e hiperactividad/impulsividad) y en el funcionamiento en general. No hubo diferencias significativas de rendimiento en las medidas cognitivas al final del estudio. Los efectos adversos más frecuentes fueron sedación y cefalea, variando el peso medio de 37,6 +/- 7,8 kg a 39,6 +/- 8,1 kg ($p < 0.001$)⁴¹.

En un estudio que evaluó 20 niños y adolescentes (6-16 años) con TDAH y trastorno de conducta tratados de manera abierta con APZ (8,55 +/- 1,73 mg/día) durante 8 semanas³⁰, el 63% respondieron al final del estudio, basándose en puntuaciones de 1 ó 2 en la CGI-I, y se encontraron diferencias a favor del APZ en parámetros de inatención, hiperactividad/impulsividad, así como en las alteraciones de conducta medidas mediante la Child Behavior Checklist (CBCL).

4.5. Trastornos por tics

Un estudio abierto de 8 semanas (rango: 2.5 a 20 mg/d, dosis media: 9,8 mg/d) en 24 pacientes ambulatorios (7-18 años) encontró reducción media del 52,5% ($p < 0.001$)

en la puntuación media de la Escala de Yale Global Tic Severity (YGTSS). El 58,3% de los pacientes experimentó efectos adversos (los más frecuentes hipersomnia 37,5%, náuseas 20,8% y cefalea 16,6%) y el 25% abandonó el estudio debido a efectos adversos¹²².

Posteriormente, otro estudio abierto de 6 semanas de duración en 17 niños y adolescentes (8-17 años) evaluó la utilidad de dosis flexibles de APZ (dosis media 3,3 mg/d, rango 1,25-7,5) para el tratamiento de tics⁸⁰. En este estudio, 12 pacientes presentaban comorbilidad con TOC, 4 con TDAH y 3 con trastornos depresivos. Excepto 5 pacientes, los demás estaban en tratamiento con psicofármacos. Hubo mejoría significativa medida mediante la YGTSS a nivel global y en las subescalas de tics motores y vocales ($p < 0,0001$), así como en la psicopatología obsesiva, depresiva y en los niveles de atención. Ningún paciente abandonó el tratamiento debido a efectos adversos, pero el peso aumentó de manera significativa, ganando más de 2,5 kg el 50% de los pacientes⁸⁰. En este sentido, también se comunicó eficacia de APS a dosis de 20 mg/día en un adolescente con tics y TOC comórbido que sólo había respondido parcialmente a tratamiento con paroxetina y risperidona⁶².

Un estudio abierto comparativo evaluó la eficacia del APZ (dosis inicial 5,0 mg/día, máxima 20 mg/d) frente a haloperidol (dosis inicial 0.75 mg/d, máxima 4,5mg/d) durante 8 semanas en 48 niños y adolescentes (6-15 años, edad media 10,3+/-3,5)¹²⁴. No se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos, disminuyendo significativamente la gravedad de los tics medida mediante la YGTSS ($p < 0,001$ en ambos casos), aunque en las primeras 4 semanas de tratamiento el haloperidol se asoció a mayor presencia de extrapiramidalismo, siendo la tasa de abandonos con este tratamiento superior a la del APZ (35,3% frente a 16,1%)¹²⁴. Un caso clínico comunicó utilidad de APZ a bajas dosis (5mg/d) como tratamiento adyuvante de la atomoxetina en un niño con TDAH y comorbilidad con tics con respuesta parcial e incremento de tics con estimulantes¹²⁶.

4.6. Síndrome de Tourette

En el caso de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Tourette varios estudios han encontrado también indicios de eficacia para APZ. Un estudio abierto de 12 semanas con la estrategia de dosificación flexible (dosis media final 8,17 +/-4,06 mg/día) en 15 participantes (7-

19 años de edad) con síndrome de Tourette o tics crónicos encontró disminución significativa en las puntuaciones de la YGTSS en tics motores y fónicos desde la tercera semana de tratamiento. No se observaron diferencias entre las evaluaciones inicial y final en el índice de masa corporal⁹⁹.

En un estudio abierto en 72 menores con síndrome de Tourette (6-18 años) de 8 semanas con APZ en monoterapia con dosis flexible (dosis final 8.2 +/- 2.4 mg/d), se objetivó disminución significativa en la gravedad de los tics, con reducción del 50.3% en la YGTSS en la semana 8, con mejoría progresiva desde la segunda semana. Se objetivó además mejoría en la conducta evaluada mediante la CBCL, a nivel global y en las subescalas de quejas somáticas, ansiedad/depresión, atención y comportamiento agresivo. Como en el estudio anterior, las náuseas y la sedación fueron los efectos adversos más frecuente y no hubo cambios significativos en el IMC¹⁸.

Un estudio observacional retrospectivo incluyendo 37 niños y adolescentes con síndrome de Tourette ha encontrado previamente mejoría en las conductas explosivas con APZ en el 96% de los que completaron el seguimiento a 12 semanas (24 de 25 pacientes)¹¹.

Recientemente, Claudia Wenzel y colaboradores han publicado un estudio de series de casos de 100 sujetos con síndrome de Tourette (población mixta infanto-juvenil y adulta, rango de edad: 8-59 años), tratados con aripiprazol (dosis 5-45 mg/d, media 17.0 +/- 9.6 mg/d), con datos de elevada eficacia y perfil de tolerabilidad favorable en el 69% de la muestra¹¹⁹.

4.7. Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

Un ensayo abierto evaluó la eficacia de APZ (dosis media final 12,2 +/- 34,4 mg/d) en el tratamiento de 39 adolescentes (12-18 años) con trastorno obsesivo compulsivo (TOC) que no habían respondido previamente a dos ensayos de tratamiento con ISRS. En todos los casos los pacientes mantuvieron tratamiento con ISRSs y se inició tratamiento con APZ como terapia adyuvante. El 59,0% de los pacientes respondió al tratamiento con APZ tras 3 meses. El 41,0% de la muestra presentaba comorbilidad con trastorno por tics, mejorando éstos en el 62,5% de los casos. El tratamiento fue en general bien tolerado, siendo los efectos adversos más frecuentes agitación (10,3%), sedación leve (10,3%) y alteración del sueño (7,7%). En 3 pacientes (7,9%) hubo ganancia de peso superior a 2

kg⁷⁵.

Previamente a este estudio, se habían publicado 2 casos clínicos que sugerían la eficacia potencial del APZ en el tratamiento de pacientes pediátricos con TOC resistentes⁸⁹ o con respuesta incompleta a otros tratamientos psicofarmacológicos¹⁰⁷.

4.8. Trastorno de conducta

Recientemente han empezado a publicarse estudios relativos a la utilidad del APZ en pacientes con diagnóstico de trastorno de conducta. El primero de ellos³⁶, un estudio abierto de 2 semanas de duración desarrollado en 3 centros, incluyó 23 niños y adolescentes (12 de 6-12 años y de 13 a 17) con trastorno de conducta. Se encontró que la cinética del fármaco era lineal (se determinaron las dosis a utilizar basándose en el peso), alcanzándose niveles estables tras 14 días de tratamiento. Hubo mejoría significativa en la alteración conductual medida mediante la escala RAAPP (Rating of Aggression Against People or Property) a las 12 semanas, mantenida en la extensión del estudio a 36 meses, aunque no está clara la correlación de la mejoría estadística con mejoría clínica. Un estudio posterior, en el que se incluyeron solamente 10 adolescentes varones, encuentra resultados en la misma línea, con indicios de mejoría de la agresividad observada tanto por los clínicos como por los padres⁶¹. Otro estudio incluyendo 46 adolescentes con variedad de diagnósticos psiquiátricos en los que la agresividad era predominante, utilizó ziprasidona o APZ de manera abierta, encontrando indicios de eficacia para ambos tratamientos tras 2 meses⁶. De lo anterior se desprende que la evidencia de utilidad del APZ en trastornos de conducta es aún preliminar.

4.9. Otros trastornos

La literatura proporciona además ejemplos de utiliza-

ción de APZ en otros casos, la mayoría de ellos en forma de casos clínicos. Se ha comunicado la experiencia favorable en el tratamiento de trastorno delirante (tipo erotomaníaco)⁸², como estrategia aumentativa del escitalopram en un adolescente con trastorno por estrés postraumático¹²⁰ o, incluso fuera de las indicaciones psiquiátricas, en un caso de hemiplejía alternante⁵³.

Tabla 2. Estudios que evalúan eficacia del aripiprazol en niños y adolescentes

Referencia	Año	Tipo de estudio	Patología
Dew et al. ²⁴	2005	Caso clínico	Agitación
Kirino ⁵	2010	Caso clínico	Catatonía
Strawn & Delgado ¹⁰⁸	2007	Caso clínico	Catatonía
Gagliano et al. ⁴⁵	2009	Caso clínico	Esquizofrenia
Bachmann et al. ³	2009	Naturalístico	Esquizofrenia
Robb et al. ⁹⁵	2010	AR (EC)	Esquizofrenia
Muscal et al. ⁸¹	2011	Caso clínico	Psicosis 2ª a Lupus
Lin et al. ⁶⁶	2010	Caso clínico	Psicosis en síndrome de delección 22q11.2
Yu et al. ¹²⁶	2010	Caso clínico	TDAH + Tics
Aman et al. ¹	2010	AR (EC)	TEA
McPheeters et al. ⁷⁶	2011	Revisión	TEA
Varni et al. ¹¹⁶	2012	AR (EC)	TEA
Erickson et al. ³¹	2010	Revisión	TEA + X Frágil
Yeh et al. ¹²⁰	2010	Caso clínico	TEPT
Huang et al. ⁵⁵	2010	Serie de casos	TGD
Kim et al. ⁵⁶	2010	Naturalístico	TGD
Stigler et al. ¹⁰⁵	2004	Serie de casos	TGD
Oztürk & Coskun ⁸⁹	2009	Caso clínico	TOC
Storch et al. ¹⁰⁷	2008	Caso clínico	TOC
Lai ⁶²	2009	Caso clínico	TOC + Tics
Lewis et al. ⁶⁴	2010	Caso clínico	Tourette
Miranda & Castiglioni ⁷⁹	2007	Serie de casos	Tourette
Mankoski et al. ⁷⁰	2011	Ensayo clínico doble ciego	Trastorno Bipolar
Kuperman et al. ⁶¹	2011	Ensayo abierto	Trastorno de conducta

AR (EC): Análisis de resultados (de ensayos clínicos). **TDAH:** Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. **TEA:** Trastorno del Espectro Autista. **TEPT:** Trastorno de Estrés Postraumático. **TGD:** Trastorno Generalizado del Desarrollo. **TOC:** Trastorno Obsesivo Compulsivo.

Tabla 3. Estudios que evalúan eficacia y tolerabilidad del aripiprazol en niños y adolescentes

Referencia	Año	Tipo de estudio	Patología
Bastiaens ⁶	2009	Ensayo abierto	Comportamiento agresivo
Findling et al. ⁴⁰	2008	Ensayo clínico doble ciego	Esquizofrenia
Kumra et al. ⁶⁰	2008	Revisión	Esquizofrenia
Normala et al. ⁸⁴	2009	Caso clínico	Esquizofrenia
Sanford & Keating ⁹⁷	2007	Revisión	Esquizofrenia
Sikich et al. ¹⁰¹	2008	Ensayo clínico doble ciego	Esquizofrenia
Takahashi et al. ¹¹⁰	2009	Ensayo abierto	Esquizofrenia
Cianchetti & Ledda ¹³	2011	Revisión	Psicosis de inicio temprano (PIT)
Budman et al. ¹¹	2008	Naturalístico	Síndrome de Tourette
Cui et al. ¹⁸	2010	Ensayo abierto	Síndrome de Tourette
Davies et al. ²¹	2006	Serie de casos	Síndrome de Tourette
Lyon et al. ⁶⁹	2009	Ensayo abierto	Síndrome de Tourette
Wenzet et al. ¹¹⁹	2012	Serie de casos	Síndrome de Tourette
Yoo et al. ¹²³	2006	Ensayo abierto	Síndrome de Tourette
Seo et al. ⁹⁹	2008	Ensayo abierto	Síndrome de Tourette + Tics
Erickson et al. ³²	2011	Ensayo abierto	Síndrome X Frágil
Findling et al. ⁴¹	2008	Ensayo abierto	TDAH
Curran ¹⁹	2011	AR (EC)	TEA
Farmer & Aman ³³	2011	Revisión	TEA
Marcus et al. ⁷²	2011	Ensayo abierto	TEA
Marcus et al. ⁷³	2011	Ensayo abierto	TEA
Marcus et al. ⁷¹	2009	Ensayo clínico doble ciego	TEA
Owen et al. ⁸⁸	2009	Ensayo clínico doble ciego	TEA
Masi et al. ⁷⁴	2009	Naturalístico	TGD
Stigler et al. ¹⁰⁴	2009	Ensayo abierto	TGD o Asperger
Murphy et al. ⁸⁰	2009	Ensayo abierto	Tics
Yoo et al. ¹²²	2007	Ensayo abierto	Tics
Yoo et al. ¹²⁴	2011	Ensayo abierto	Tics
Masi et al. ⁷⁵	2010	Ensayo abierto	TOC
Barzman et al. ⁵	2004	Naturalístico	Trastorno Bipolar
Biederman et al. ⁹	2005	Naturalístico	Trastorno Bipolar
Biederman et al. ¹⁰	2007	Ensayo abierto	Trastorno Bipolar
Doey ²⁶	2012	Revisión	Trastorno Bipolar
Durkin ²⁸	2004	Serie de casos	Trastorno Bipolar
Findling et al. ³⁸	2011	Ensayo abierto	Trastorno Bipolar
Findling et al. ³⁹	2009	Ensayo clínico doble ciego	Trastorno Bipolar
Findling et al. ⁴²	2012	Ensayo clínico doble ciego	Trastorno Bipolar
Young et al. ¹²⁵	2009	Ensayo clínico doble ciego	Trastorno Bipolar
Tramontina et al. ¹¹⁴	2007	Ensayo abierto	Trastorno Bipolar + TDAH
Tramontina et al. ¹¹³	2009	Ensayo clínico doble ciego	Trastorno Bipolar + TDAH
Zeni et al. ¹²⁷	2009	Ensayo clínico cruzado	Trastorno Bipolar + TDAH
Ercan et al. ³⁰	2012	Ensayo abierto	Trastorno de conducta
Findling et al. ³⁶	2009	Ensayo abierto	Trastorno de conducta
Findling et al. ³⁷	2008	Ensayo abierto	Varias
Zuddas et al. ¹²⁹	2011	Revisión	Varias (no psicosis)
Gibson et al. ⁴⁸	2007	Naturalístico	Varias
Greenaway & Elbe ⁴⁹	2009	Revisión	Varias
Rugino & Janvier ⁹⁶	2005	Naturalístico	Varias
Domínguez Belloso et al. ²⁷	2009	Revisión	Varias
Kirino ⁵⁸	2012	Revisión	Varias
Valicenti-McDermott & Demb ¹¹⁵	2006	Naturalístico	Varias

AR (EC): Análisis de resultados (de ensayos clínicos). TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. TEA: Trastorno del Espectro Autista. TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático. TGD: Trastorno Generalizado del Desarrollo. TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo.

Tabla 4. Estudios que evalúan tolerabilidad del aripiprazol en niños y adolescentes

Referencia	Año	Tipo de estudio	Patología
Bachmann et al. ⁴	2007	Caso clínico	---
Bat-Pitault & Delorme ⁷	2009	Caso clínico	---
Cohen et al. ¹⁴	2011	Caso clínico	---
Davenport et al. ²⁰	2004	Caso clínico	---
Dhamija & Verma ²⁵	2008	Caso clínico	---
Melhem et al. ⁷⁷	2009	Caso clínico	---
Palakurthi et al. ⁹⁰	2007	Caso clínico	---
Singh et al. ¹⁰³	2007	Caso clínico	---
Logue et al. ⁶⁸	2007	Caso clínico	---
Gulisano et al. ⁵¹	2011	Ensayo clínico	Síndrome de Tourette
Ekinci et al. ²⁹	2011	Caso clínico	TDAH
Gao et al. ⁴⁶	2008	Revisión	Trastorno Bipolar o Esquizofrenia
Fraguas et al. ⁴³	2011	Revisión	Trastorno Bipolar o Esquizofrenia
De Hert et al. ²³	2011	Revisión	Varias
Panagiotopoulos et al. ⁹¹	2009	Naturalístico	Varias
Correll, 2008 ¹⁶	2008	Revisión	Varias
Correll et al. ¹⁵	2009	Naturalístico	Varias
Pringsheim et al. ⁹³	2011	Meta-análisis	Varias
Stigler et al. ¹⁰⁵	2004	Revisión	Varias

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. **TEA:** Trastorno del Espectro Autista. **TEPT:** Trastorno de Estrés Postraumático.

5. TOLERABILIDAD DE ARIPIPRAZOL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

5.1. Aumento de peso y otros parámetros metabólicos

El creciente uso de ASG ha ocasionado una importante preocupación por sus efectos secundarios, especialmente el aumento de peso y el empeoramiento de parámetros cardiometabólicos. Pese a la ausencia de estudio comparativos directos entre población adulta e infanto-juvenil,

los datos disponibles sugieren que los niños y adolescentes son más vulnerables que los adultos a los efectos secundarios de estos fármacos¹¹⁸.

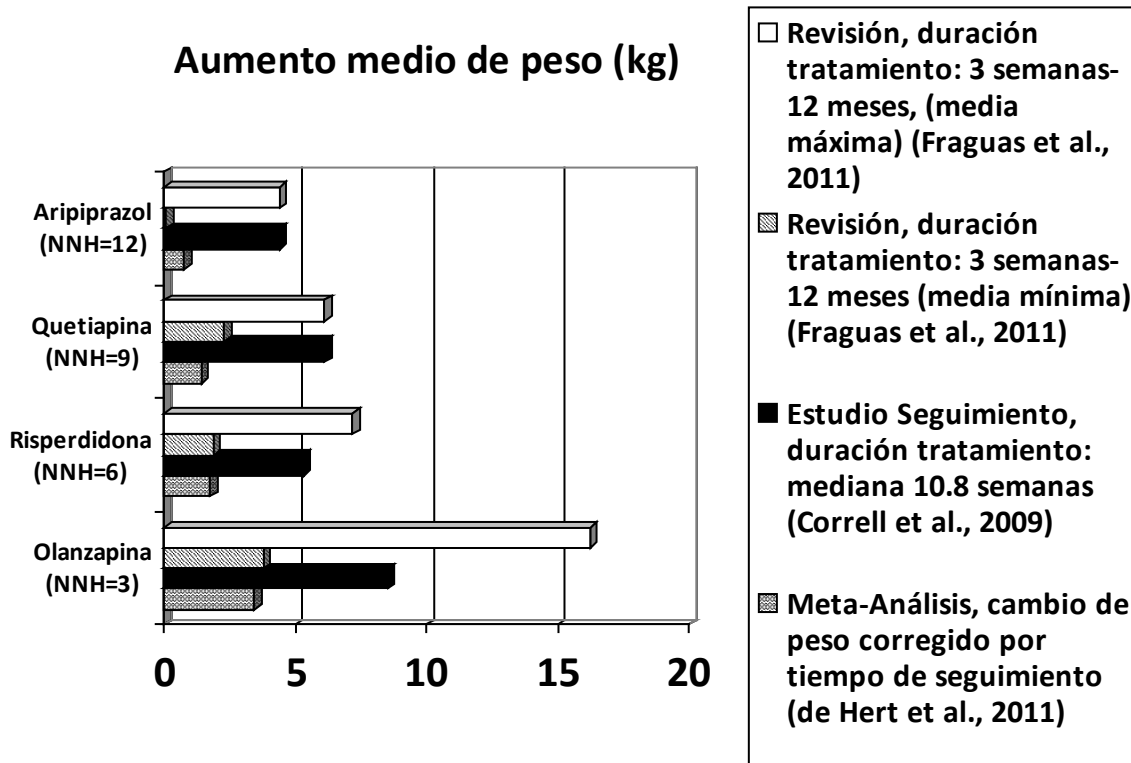
El principal estudio naturalístico publicado sobre este asunto, Correll y colegas evaluaron los efectos secundarios del tratamiento durante 12 semanas con ASG (APZ, olanzapina (OLZ), quetiapina (QTP), o risperidona (RIS)) en 205 niños y adolescentes (4-19 años) naïve para ASG¹⁵. El aumento de peso medio fue: 8.5 kg con OLZ (n=45), 6.1 kg con QTP (n=36), 5.3 kg con RIS (n=135), y 4.4 kg con APZ (n=41), comparados con el mínimo aumento de peso (0.2 kg) que presentó el grupo sin tratamiento farmacológico.

Estos datos son consistentes con los resultados de un meta-análisis que evaluó el cambio de peso corregido por tiempo de seguimiento en 3048 niños y adolescentes (1934 tratados con ASG y 1114 con placebo), procedentes de 24 estudios. En este estudio, el cambio de peso fue menor en pacientes tratados con ZIP (-0.04 kg, Intervalo confianza (IC) 95%:-0.38 a +0.30), seguido por los que tomaron APZ (0.79 kg, IC 95%: 0.54 a 1.04). El aumento con QTP (1.43 kg, IC 95%: 1.17 a 1.69) y RIS (1.76 kg, IC 95%: 1.27 a 2.25) fue intermedio, mientras que los sujetos tratados con OLZ mostraron el aumento de peso más acusado (3.45 kg, IC 95%: 2.93 a 3.97)²³.

Un análisis de NNH (number needed to harm, es decir, número de pacientes que es necesario tratar para que al menos uno presente efectos secundarios, en este caso, aumento de 7% o más de peso) mostró que el NNH de OLZ era 3 (IC 95% 2.1-3.1), el de RIS 6 (IC 95% 4.2-6.3), el de QTP 9 (IC 95% 6.4-13.5), y el de APZ 12 (IC 95% 8.3-16.8)²³.

Recientemente, una revisión de 34 estudios comparativos de efectos secundarios de ASG en población infanto-juvenil (2719 sujetos) permitió esbozar un ranking de

Figura 1. Aumento medio de peso con antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes



NNH: número de pacientes hay que tratar con el fármaco para uno de ellos aumente un 7% o más de peso. Un número NNH más bajo indicará mayor riesgo de aumento de peso. Los datos de NNH han sido extraídos de de Hert et al., 2011.

ASG en función del aumento de peso. Así, de mayor a menor, queda: OLZ ≥ Clozapina (CPZ) > RIS ≥ QTP > APZ = ZIP⁴³.

La importancia del aumento de peso en edad infanto-juvenil queda patente a la luz de resultados como le del reciente estudio realizado en 37674 sujetos seguidos durante una media de 17.4 años, que encontró una relación significativa entre el aumento peso en la adolescencia y el aumento de riesgo cardiovascular en edad adulta¹¹².

La figura 1 resume los principales resultados de estos estudios sobre aumento de peso en niños y adolescentes tratados con ASG.

Con respecto al cambio de parámetros cardiometabólicos, el aumento de peso se asocia con aumento en los niveles de colesterol total y de triglicéridos (TG), así como

aumento de la tasa de síndrome metabólico. Los estudios disponibles muestran que el cambio en estos parámetros es mayor en pacientes tratados con OLZ (aumento de colesterol de 55.8% y de TG de 60.1%) y QTP (aumento de colesterol de 94.1% y de TG de 72.4%), y es intermedio con RIS. Por el contrario, los pacientes tratados con APZ no mostraron aumento significativo de estos valores¹⁵.

Asimismo, el tratamiento con ASG se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar Diabetes mellitus (DM)²³. Sin embargo, el uso de APZ no se ha relacionado con aumento del riesgo de aparición de DM.

Dado que las principales diferencias entre los ASG se refieren a los efectos adversos metabólicos, se ha propuesto una clasificación de ASG en función de su riesgo metabólico. En esta clasificación propuesta, los antipsi-

Tabla 5. Efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos

FÁRMACO	↑ peso	Dislipemia	↑Glu/	Sedación	SEP	↑ PRL	↑ QTc
Aripiprazol	+/-	-	DM	-	+	-	
Asenapina	+	+	-	+	+	+/-	+
Clozapina	++++	++	+	+++	-	-	+
Olanzapina	+++	+++	++	++	+	++	+
Paliperidona	++	+	++	+	++	+++	+
Quetiapina	++	+	+	++	-	+	++
Risperidona	++	+	+	+	++	+++	+
Ziprasidona	+/-	-	+	+	+	+/-	+

DM: diabetes mellitus. **Glu:** glucemia. **PRL:** prolactina. **SEP:** síntomas extrapiramidales.
Adaptado de: Taylor et al., 2009. The Maudsley Prescribing Guidelines, 10ª Ed.; De Hert et al., Nat Rev Endocrinol. 2011; Fraguas et al., Eur Neuropsychopharmacol. 2011; Haddad et al., J Psychopharmacol. 2012.
Los datos que ofrece esta tabla proceden de estudios realizados tanto en adultos como en niños y adolescentes.

cóticos con bajo riesgo metabólico serían: molindona, ziprasidona, flufenazina, haloperidol y APZ, mientras que los antipsicóticos con alto riesgo metabólico serían: clozapina, olanzapina, tioridazina, mesoridazina, sertindol, risperidona, y quetiapina¹².

5.2. Síntomas extrapiramidales y acatisia

El uso de APZ se ha relacionado con menor aparición de síntomas extrapiramidales (SEP) que el de RIS o paliperidona⁴³.

Sin embargo, los estudios doble ciego de APZ frente a placebo han reportado aparición de acatisia leve-moderada más frecuente en el grupo de APZ que en el placebo^{39,40,71,88}. La acatisia es más frecuente con el uso de dosis altas (30 mg/d)⁴⁰. En comparación con OLZ, los estudios hallaron acatisia en el 12% de los jóvenes pacientes tratados con OLZ frente al 23% de los tratados con APZ^{40,37}.

No obstante, en la infancia, la acatisia es a menudo difícil de reconocer, siendo sobre todo visto como un empeoramiento de la agitación psicomotora o como un sueño inquieto, con dificultades relacionadas con el trastorno primario (psicosis, manía, y la ansiedad)¹²⁹.

5.3. Sedación

Los datos sobre la presencia de sedación en pacientes tratados con ASG, muestran que la NNH para sedación

o somnolencia es de 2-3 para QTP, de 2-5 para RIS, y 5-8 para APZ. Los estudios abiertos detectaron somnolencia en un 33% de los pacientes tratados con APZ, en 42-69% de los tratados con ZIP, en un 25-80% de los que recibieron QTP, en un 29-89% de los pacientes tratados con RIS, en un 44-94% con OLZ, y en 46-90% con CPZ. Este síntoma fue generalmente bien tolerado y de corta duración^{16,129}.

Entre los estudios aleatorizados, doble ciego, de APZ controlados con placebo, la sedación se observó con mayor frecuencia en el grupo APZ que en el grupo placebo en los ensayos sobre el autismo⁸⁸. En los estudios con pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar, no hubo mayor proporción de sedación entre sujetos tratado con APZ que en los que recibieron placebo^{39,40}.

En general, mayores dosis de APZ se relacionaron con una tasa más alta de sedación y somnolencia⁵⁸.

5.4. Prolactina

Los cambios en los niveles de prolactina (PRL) en niños y adolescentes tratados con ASG son, en general, consistentes con los encontrados en adultos. Los principales hallazgos son: aumento significativo y dosis dependiente de PRL en los sujetos tratados con RIS, aumento significativo en pacientes que reciben OLZ (aunque menor que con RIS), datos contradictorios con ZIP y QTP, y descenso leve-moderado en pacientes tratados con APZ^{43,129}.

Tomando en conjunto datos de ASG y antipsicóticos de primera generación (APG), la hiperprolactinemia es más pronunciada en pacientes que reciben RIS y PAL, seguido de los que reciben amisulpiride y haloperidol¹²⁹.

Los estudios con APZ muestran, como se ha señalado, que el nivel de PRL en suero fue significativamente menor después de la administración de APZ que al inicio, y fue también significativamente menor en el grupo APZ que en el grupo placebo en los estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo tanto en estudios de esquizofrenia⁴⁰, trastorno bipolar³⁹, como autismo^{71,88}.

5.5. Otros parámetros

No hubo cambios evidentes en la presión arterial, frecuencia cardíaca, ECG, o el intervalo QTc en cualquiera de los ensayos doble ciego de APZ controlados con placebo^{58,129}.

La tabla 5 resume, en una comparativa entre los ASG, los principales efectos secundarios de estos fármacos.

5.6. Asociación entre efectos adversos y dosis

La experiencia clínica sugiere que la aparición y gravedad de los efectos secundarios de los ASG se relaciona con la dosis empleada. Sin embargo, muy pocos estudios han evaluado esta relación. En los pacientes tratados con OLZ o CPZ se ha comprobado que existe una relación directa entre el aumento de dosis y el aumento de peso. Sin embargo, los resultados en pacientes tratados con RIS, APZ o QTP no han sido concluyentes^{43,102}. En el caso de la acatisia, sí se ha encontrado una relación entre mayor dosis de APZ y aumento de riesgo de aparición de acatisia⁴⁰.

6. CONCLUSIONES

Los datos de eficacia de APZ en niños y adolescentes indican que se trata de un fármaco útil para el tratamiento de distintas patologías, especialmente esquizofrenia, trastorno bipolar e irritabilidad asociada a trastornos del espectro autista. Estos datos de eficacia son reforzados por los resultados de tolerabilidad de APZ, que muestran que, dentro del conjunto de los ASG, el APZ es un fármaco eficaz y seguro, con un perfil de tolerabilidad muy favorable.

Las directrices de consenso de expertos sobre los problemas de adherencia en los pacientes con enfermedades mentales publicado en 2009 consideran que los efectos secundarios de los ASG actúan como un factor relevante

en la baja adherencia al tratamiento farmacológico. En particular, los efectos secundarios que más se asocian con la baja adherencia son el aumento de peso, la sedación, la acatisia, y la disfunción sexual¹¹⁷. De hecho, los fármacos con un perfil más favorable de efectos secundarios ocasionan una mejor actitud hacia los medicamento, promoviendo un mayor cumplimiento terapéutico⁴⁴.

Sin embargo, los ensayos clínicos controlados de APZ en población infanto-juvenil son todavía limitados, siendo necesario realizar nuevos estudios, especialmente en el mantenimiento a largo plazo de trastorno bipolar y esquizofrenia, y en depresión y otras patologías (como el síndrome de Tourette, el TOC o los trastornos del espectro autista). Por tanto, las conclusiones extraídas de estos estudios deben ser evaluadas con cautela, con una continua revisión de los resultados a la luz de los nuevos hallazgos.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido realizado con financiación económica de Otsuka.

REFERENCIAS

1. Aman MG, Kasper W, Manos G, Mathew S, Marcus R, Owen R, Mankoski R. Line-item analysis of the Aberrant Behavior Checklist: results from two studies of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20; 415-22.
2. Aparasu RR, Bhatara V. Patterns and determinants of antipsychotic prescribing in children and adolescents, 2003–2004. *Curr Med Res Opin* 2007; 23; 49–56.
3. Bachmann CJ, Lehr D, Theisen FM, Preiss M. Aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a retrospective chart review. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42; 153-7.
4. Bachmann CJ, Nicksch B, de Lange D, Theisen FM, Remschmidt H. Repeated creatine kinase elevation under treatment with quetiapine, clozapine, and aripiprazole in an adolescent. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27; 710-1
5. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, Gernert B, Fleck DE, Pathak S, Rappaport K, Delgado SV, Campbell P, Strakowski SM. The effectiveness

- and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14; 593-600.
6. Bastiaens L. A non-randomized, open study with aripiprazole and ziprasidone for the treatment of aggressive behavior in youth in a community clinic. *Community Ment. Health J* 2009; 45; 73-77.
 7. Bat-Pitault F, Delorme R. Aripiprazole and hypertension in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19; 601-2.
 8. Bechdolf A, Müller H, Stützer H, Wagner M, Maier W, Lautenschlager M, Heinz A, de Millas W, Janssen B, Gaebel W, Michel TM, Schneider F, Lambert M, Naber D, Brüne M, Krüger-Özgürdal S, Wobrock T, Riedel M, Klosterkötter J; PREVENT study group. Rationale and baseline characteristics of PREVENT: a second-generation intervention trial in subjects at-risk (prodromal) of developing first-episode psychosis evaluating cognitive behavior therapy, aripiprazole, and placebo for the prevention of psychosis. *Schizophr Bull* 2011; 37 Suppl 2; S111-21.
 9. Biederman J, McDonnell MA, Wozniak J, Spencer T, Aleardi M, Falzone R, Mick E. Aripiprazole in the treatment of pediatric bipolar disorder: a systematic chart review. *CNS Spectr* 2005; 10; 141-8.
 10. Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hammerness P, Kotarski M, Aleardi M, Wozniak J. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 2007; 12; 683-9.
 11. Budman C, Coffey BJ, Shechter R, Schrock M, Wieland N, Spigel A, Simon E. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18; 509-15.
 12. Carmel H, Gorman JM. Classifying antipsychotics by likelihood of metabolic side-effects. *Psychiatr Ser* 2009; 60; 1143.
 13. Cianchetti C, Ledda MG. Effectiveness and safety of antipsychotics in early onset psychoses: a long-term comparison. *Psychiatry Res* 2011; 189; 349-56.
 14. Cohen J, Magalon D, Boyer L, Simon N, Christophe L. Aripiprazole-induced pathological gambling: a report of 3 cases. *Curr Drug Saf* 2011; 6; 51-3.
 15. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302; 1765-73.
 16. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47; 9-20.
 17. Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46; 687-700.
 18. Cui YH, Zheng Y, Yang YP, Liu J, Li J. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study in China. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20; 291-8.
 19. Curran MP. Aripiprazole: in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2011; 13; 197-204.
 20. Davenport JD, McCarthy MW, Buck ML. Excessive somnolence from aripiprazole in a child. *Pharmacotherapy* 2004; 24; 522-5.
 21. Davies L, Stern JS, Agrawal N, Robertson MM. A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21; 447-53.
 22. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8; 114-26.
 23. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011; 26;

- 144-58.
24. Dew RE, Rosenquist PB, McCall WV. Aripiprazole for agitation in a 13-year-old girl with neuroleptic malignant syndrome. *Int J Adolesc Med Health* 2005; 17; 187-8.
 25. Dhamija R, Verma R. Diabetic ketoacidosis induced by aripiprazole in a 12-year-old boy. *Diabetes Care* 2008; 31; e50.
 26. Doey T. Aripiprazole in pediatric psychosis and bipolar disorder: A clinical review. *J Affect Disord* 2012; 138; S15-21.
 27. Domínguez Belloso FJ, Soto Loza A, Cerdón Pérez C. Aripiprazol: Una revisión de su uso en pidiopsiquiatría. *PSIQUIATRIA.COM*. 2009; 13.
 28. Durkin JP. Aripiprazole in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14; 505-6.
 29. Ekinci O, Sabuncuoglu O. Psychosis associated with switching from risperidone to aripiprazole in an adolescent on methylphenidate treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35; 648-9.
 30. Ercan ES, Uysal T, Ercan E, Ardic UA. Aripiprazole in children and adolescents with conduct disorder: a single-center, open-label study. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45; 13-9.
 31. Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 258-63.
 32. Erickson CA, Stigler KA, Wink LK, Mullett JE, Kohn A, Posey DJ, McDougle CJ. A prospective open-label study of aripiprazole in fragile X syndrome. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 216; 85-90.
 33. Farmer CA, Aman MG. Aripiprazole for the treatment of irritability associated with autism. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12; 635-40.
 34. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson disease: preliminary experience. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27; 4-5.
 35. Findling RL, Blumer JL, Kauffman R, Batterson JR, Gilbert DL, Bramer SL. Pharmacokinetic Effects of Aripiprazole in Children and Adolescents with Conduct Disorder. Poster presented at the XXIVth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress 2004, Paris, France.
 36. Findling RL, Kauffman R, Sallee FR, Salazar DE, Sahasrabudhe V, Kollia G, Kornhauser DM, Vachharajani NN, Assuncao-Talbott S, Mallikaarjun S, Iwamoto T, McQuade RD, Boulton DW, Blumer J. An open-label study of aripiprazole: pharmacokinetics, tolerability, and effectiveness in children and adolescents with conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19: 431-9.
 37. Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR, Carson WH, Nyilas M, Mallikaarjun S, Shoaf SE, Forbes RA, Boulton DW, Pikalov A. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 441-446.
 38. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey RJ, Frazier TW, Lingler J, Otto BD, Demeter CA, Rowles BM, Calabrese JR. An open-label study of aripiprazole in children with a bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 345-51.
 39. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, Ivanova S, Carson WH, Chang K. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1441-1451.
 40. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, Marcus R, McQuade RD, Iwamoto T, Carson WH. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165; 1432-1441.
 41. Findling RL, Short EJ, Leskovec T, Townsend LD, Demeter CA, McNamara NK, Stansbrey RJ. Aripiprazole in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychophar-*

- macol 2008; 18; 347-354.
42. Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, Stansbrey RJ, Wynbrandt JL, Adegbite C, Rowles BM, Demeter CA, Frazier TW, Calabrese JR. Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73; 57-63.
 43. Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, Arango C. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21; 621-45.
 44. Fraguas D, Llorente C, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A, Medina O, Álvarez-Segura M, de Castro M, Arango C. Actitud respecto a la medicación antipsicótica como factor predictivo de la suspensión del tratamiento antipsicótico en el período inicial de la psicosis de inicio temprano. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2008; 01; 10-17.
 45. Gagliano A, Masi G. Clozapine-aripiprazole association in a 7-year-old girl with schizophrenia: clinical efficacy and successful management of neutropenia with lithium. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19; 595-8.
 46. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 203-209.
 47. Gentile S. Clinical usefulness of second-generation antipsychotics in treating children and adolescents diagnosed with bipolar or schizophrenic disorders. *Paediatr Drugs* 2011; 13; 291-302.
 48. Gibson AP, Crismon ML, Mican LM, Fischer C. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in child and adolescent inpatients: a retrospective evaluation. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22; 101-5.
 49. Greenaway M, Elbe D. Focus on aripiprazole: a review of its use in child and adolescent psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18; 250-60.
 50. Gründer G, Fellows C, Janouschek H, Veselinovic T, Boy C, Bröcheler A, Kirschbaum KM, Hellmann S, Spreckelmeyer KM, Hiemke C, Rösch F, Schaefer WM, Vernaleken I. Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [18F]fallypride PET study. *Am J Psychiatry* 2008;165; 988-95.
 51. Gulisano M, Cali PV, Cavanna AE, Eddy C, Rickards H, Rizzo R. Cardiovascular safety of aripiprazole and pimozide in young patients with Tourette syndrome. *Neurol Sci* 2011; 32; 1213-7.
 52. Haddad PM, Das A, Keyhani S, Chaudhry IB. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head-head comparisons. *J Psychopharmacol* 2012; 26; 15-26.
 53. Haffejee S, Santosh PJ. Treatment of alternating hemiplegia of childhood with aripiprazole. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51; 74-7.
 54. Hirose T, Uwahodo Y, Yamada S, Miwa T, Kikuchi T, Kitagawa H, Burris KD, Altar CA, Nabeshima T. Mechanism of action of aripiprazole predicts clinical efficacy and a favourable side-effect profile. *J Psychopharmacol* 2004; 18; 375-383.
 55. Huang SC, Tsai SJ, Yang HJ. Aripiprazole improves social interaction in Taiwanese children with pervasive developmental disorder. *Chang Gung Med J.* 2010; 33; 211-5.
 56. Kim Y, Cho SC, Shin MS, Kim JW, Lee SH, Kim BN. Retrospective case series of aripiprazole augmentation in pervasive developmental disorders. *Psychiatry Investig* 2010; 7; 220-3.
 57. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A re-

- ceptor. *Eur J Pharmacol* 2002; 441; 137-40.
58. Kirino E. Efficacy and safety of aripiprazole in child and adolescent patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012; en prensa.
59. Kirino E. Prolonged catatonic stupor successfully treated with aripiprazole in an adolescent male with schizophrenia: a case report. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2010; 4; 185-188.
60. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Schulz CS. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34; 60-71.
61. Kuperman S, Calarge C, Kolar A, Holman T, Barnett M, Perry P. An open-label trial of aripiprazole in the treatment of aggression in male adolescents diagnosed with conduct disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2011; 23; 270-6.
62. Lai CH. Aripiprazole treatment in an adolescent patient with chronic motor tic disorder and treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12; 1291-3.
63. Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM, Mak C, Jiang D, Schetz JA, Gonzalez AM, Sibley DR, Mailman RB. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20; 612-27.
64. Lewis K, Rappa L, Sherwood-Jachimowicz DA, Larose-Pierre M. Aripiprazole for the treatment of adolescent Tourette's syndrome: a case report. *J Pharm Pract* 2010; 23; 239-44.
65. Lian J, Huang XF, Pai N, Deng C. Potential control of antipsychotic-induced hyperprolactinemia and obesity in children and adolescents by aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34; 1157-8.
66. Lin CE, Hwang KS, Hsieh PH, Chi CH, Tzeng NS. Treatment of schizophreniform disorder by aripiprazole in a female adolescent with 22q11.2 deletion syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34; 1141-3.
67. Liu HY, Potter MP, Woodworth KY, Yorks DM, Petty CR, Wozniak JR, Faraone SV, Biederman J. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50; 749-62.
68. Logue DD, Gonzalez N, Heligman SD, McLaughlin JV, Belcher HM. Hyperglycemia in a 7-year-old child treated with aripiprazole. *Am J Psychiatry* 2007; 164; 173.
69. Lyon GJ, Samar S, Jummani R, Hirsch S, Spigel A, Goldman R, Coffey BJ. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: an open-label safety and tolerability study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19; 623-33.
70. Mankoski R, Zhao J, Carson WH, Mathew SJ, Forbes RA. Young mania rating scale line item analysis in pediatric subjects with bipolar I disorder treated with aripiprazole in a short-term, double-blind, randomized study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21; 359-64.
71. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48; 1110-1119.
72. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, Carson WH, Findling RL. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72; 1270-6.
73. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Aman MG. Aripiprazole in the treatment of irritability in pediatric patients (aged 6-17 years) with autistic disorder: results from a 52-week, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21; 229-36.

74. Masi G, Cosenza A, Millepiedi S, Muratori F, Pari C, Salvadori F. Aripiprazole monotherapy in children and young adolescents with pervasive developmental disorders: a retrospective study. *CNS Drugs* 2009; 23; 511–521.
75. Masi G, Pfanner C, Millepiedi S, Berloffia S. Aripiprazole augmentation in 39 adolescents with medication-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30; 688–93.
76. McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, Veenstra-Vanderweele J. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011; 127; e1312–21.
77. Melhem S, Katz K, Jameson A, Shellenbarger D, Akhtar J. Prolonged toxicity in a 2-year-old after accidental ingestion of aripiprazole. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25; 105–6.
78. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27; 1159–1172
79. Miranda CM, Castiglioni TC. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome. Experience in 10 patients. *Rev Med Chil* 2007; 135; 773–6.
80. Murphy TK, Mutch PJ, Reid JM, Edge PJ, Storch EA, Bengtson M, Yang M. Open label aripiprazole in the treatment of youth with tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19; 441–7.
81. Muscal E, Bang L, Mian A, Harris TB. Use of aripiprazole in adolescents with a history of lupus-associated psychosis and refractory psychiatric manifestations. *J Psychiatr Pract* 2011; 17; 212–6.
82. Myers WC, Ruiz R. Aripiprazole and psychotherapy for delusional disorder, erotomanic type. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43; 1069–1070.
83. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13; 27–35.
84. Normala I, Hamidin A. The use of aripiprazole in early onset schizophrenia: safety and efficacy. *Med J Malaysia* 2009; 64; 240–1.
85. 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* 2006; 63; 679–85.
86. Olfson M, Crystal S, Huang C, Gerhard T. Trends in antipsychotic drug use by very young, privately insured children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49; 13–23.
87. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Lieberman JA, Bobo WV, Crystal S. Comparative Effectiveness of Second-Generation Antipsychotic Medications in Early-Onset Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011, en prensa.
88. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Findling RL. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009; 124; 1533–1540.
89. Oztürk M, Coskun M. Successful aripiprazole augmentation in a child with drug-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29; 607–9.
90. Palakurthi HB, Parvin MM, Kaplan S. Neuroleptic malignant syndrome from aripiprazole in an agitated pediatric patient. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30; 47–51.
91. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Davidson J. Increased prevalence of obesity and glucose intolerance in youth treated with second-generation antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2009; 54; 743–749.
92. Patel NC, Crismon ML, Hoagwood K, Johnsrud MT, Rascati KL, Wilson JP, Jensen PS. Trends in the use of typical and atypical antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44; 548–556.
93. Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S. Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2011; 34; 651–68.

94. Rani F, Murray ML, Byrne PJ, Wong IC. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2008; 121; 1002–1009.
95. Robb AS, Carson WH, Nyilas M, Ali M, Forbes RA, Iwamoto T, Assunção-Talbot S, Whitehead R, Pikalov A. Changes in positive and negative syndrome scale-derived hostility factor in adolescents with schizophrenia treated with aripiprazole: post hoc analysis of randomized clinical trial data. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20; 33-8.
96. Rugino TA, Janvier YM. Aripiprazole in children and adolescents: clinical experience. *J Child Neurol* 2005; 20; 603-10.
97. Sanford M, Keating GM. Aripiprazole: in adolescents with schizophrenia. *Paediatr Drugs* 2007; 9; 419-23.
98. Sarkisyan G, Roberts AJ, Hedlund PB. The 5-HT(7) receptor as a mediator and modulator of antidepressant-like behavior. *Behav Brain Res* 2010;209; 99-108.
99. Seo WS, Sung HM, Sea HS, Bai DS. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18; 197–205.
100. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, Roth BL, Mailman R. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28; 1400-11.
101. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delporbedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA. Double-blind comparison of antipsychotics in early onset schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165; 1420–1431.
102. 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* 2009; 70: 1041–1050.
103. Singh MK, Delbello MP, Adler CM. Acute dystonia associated with aripiprazole in a child. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46; 306-7.
104. Stigler KA, Diener JT, Kohn AE, Li L, Erickson CA, Posey DJ, McDougale CJ. Aripiprazole in pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder: a 14-week, prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19 ; 265–274.
105. Stigler KA, Posey DJ, McDougale CJ. Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14; 455-63.
106. Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ, McDougale CJ. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents: prevalence, clinical relevance, and management. *Paediatr Drugs* 2004; 6; 33-44.
107. Storch EA, Lehmkuhl H, Geffken GR, Touchton A, Murphy TK. Aripiprazole augmentation of incomplete treatment response in an adolescent male with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2008; 25; 172–174.
108. Strawn JR, Delgado SV. Successful treatment of catatonia with aripiprazole in an adolescent with psychosis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17; 733-5.
109. Tadori Y, Miwa T, Tottori K, Burris KD, Stark A, Mori T, Kikuchi T. Aripiprazole's low intrinsic activities at human dopamine. *Eur Child Adolesc Psychiatry* D2L and D2S receptors render it a unique antipsychotic. *Eur J Pharmacol* 2005; 515; 10–19.
110. Takahashi H, Oshimo T, Ishigooka J. Efficacy and tolerability of aripiprazole in first-episode drug-naive patients with schizophrenia: an open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32; 149-50.
111. Taylor D. *The Maudsley Prescribing Guidelines* 10th ed. South London & Maudsley NHS Foundation, Londres, Reino Unido 2009.
112. Tirosh A, Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, Derazne E, Tzur D, Shamir A,

- Vinker S, Rudich A. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 364; 1315-25.
113. Tramontina S, Zeni CP, Ketzer CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70; 756-764.
114. Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF, de Souza CK, Rohde LA. Aripiprazole in juvenile bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *CNS Spectr* 2007; 12; 758-62.
115. Valicenti-McDermott MR, Demb H. Clinical effects and adverse reactions of off-label use of aripiprazole in children and adolescents with developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16; 549-60.
116. Varni JW, Handen BL, Corey-Lisle PK, Guo Z, Manos G, Ammerman DK, Marcus RN, Owen R, McQuade RD, Carson WH, Mathew S, Mankoski R. Effect of Aripiprazole 2 to 15 mg/d on Health-Related Quality of Life in the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder in Children: A Post Hoc Analysis of Two Controlled Trials. *Clin Ther* 2012; en prensa.
117. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP; Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009; 70; 1-46 (quiz 7-8).
118. Vitiello B, Correll CU, 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* 2009; 19; 629-635.
119. Wenzel C, Kleimann A, Bokemeyer S, Müller-Vahl KR. Aripiprazole for the treatment of tourette syndrome: a case series of 100 patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 32; 548-50.
120. Yeh CC, Chou JY, Hsieh MH, Chen VC. Aripiprazole augmentation for the treatment of an adolescent with posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34; 722-3.
121. Yokoi F, Gründer G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, Ravert H, Suri A, Bramer S, Wong DF. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27; 248-59.
122. Yoo HK, Choi SH, Park S, Wang HR, Hong JP, Kim CY. An open-label study of the efficacy and tolerability of aripiprazole for children and adolescents with tic disorders. *J Clin Psychiatry* 2007; 68; 1088-1093.
123. Yoo HK, Kim JY, Kim CY. A pilot study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16; 505-6.
124. Yoo HK, Lee JS, Paik KW, Choi SH, Yoon SJ, Kim JE, Hong JP. Open-label study comparing the efficacy and tolerability of aripiprazole and haloperidol in the treatment of pediatric tic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20; 127-35.
125. Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, Spiller NH, Torbeyns AF, Sanchez R. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 2009; 194; 40-8.
126. Yu SH, Chou JY, Robson D, Chen VC. Aripiprazole for the tic symptoms in a child receiving atomoxetine treatment for ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34; 1355-6.
127. Zeni CP, Tramontina S, Ketzer CR, Pheula GF, Rohde LA. Methylphenidate combined with aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19; 553-61.

128.Zhang JY, Kowal DM, Nawoschik SP, Lou Z, Dunlop J. Distinct functional profiles of aripiprazole and olanzapine at RNA edited human 5-HT_{2C} receptor isoforms. *Biochem Pharmacol.* 2006; 71; 521-9.

129.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* 2011; 21; 600-20.