

11254  
1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**I. S. S. S. T. E  
SUBDIRECCIÓN GENERAL MEDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**EFECTO DE LA RISPERIDONA EN LA  
MODIFICACIÓN DE LA CONDUCTA Y  
ESTEREOTIPIAS EN EL PACIENTE CON  
TRASTORNO AUTISTA**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE SUBSPECIALIDAD**

**NEUROLOGÍA PEDIATRICA**

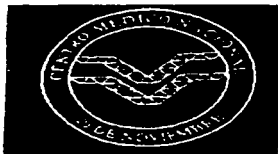
**PRESENTA**

**DRA. NANCY BARRERA CARMONA**

**MÉXICO, D. F. 2003**

1

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

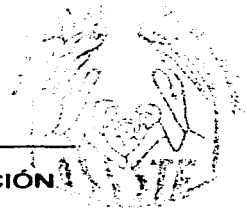
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Informo que el presente es un trabajo de grado  
elaborado en formato electrónico en virtud del  
procedimiento de mi trabajo profesional.

Nombre: Nancy Barrera  
Apellido: Carmona  
Fecha: 14/04/03  
Firma: \_\_\_\_\_



*[Handwritten signature]*

**DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ**  
**SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

*[Handwritten signature]*

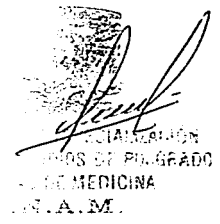
**DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

*[Handwritten signature]*

**DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA**  
**ASESOR DE TESIS**

*[Handwritten signature]*

**DRA. NANCY BARRERA CARMONA**  
**MEDICO RESIDENTE**



2

**TESIS CON**  
**FALLA DE ORIGEN**

## **DEDICATORIAS**

**A DIOS, PRESENTE EN TODO MOMENTO.**

**GREGORIO Y ALEJANDRO: MI FAMILIA, MIS AMORES, MI TODO.**

**A MIS PADRES: POR SU APOYO INCONDICIONAL, ESTE AÑO HABRIA SIDO IMPOSIBLE SIN USTEDES, GRACIAS.**

**A MIS MAESTROS: DR. GUTIERREZ, DRA. SOLÓRZANO, DR. VENTA, DR. ESPINOSA, POR SU EMPEÑO Y DEDICACIÓN.**

## INDICE

RESUMEN	.....	1
INTRODUCCIÓN	.....	2
MATERIAL Y METODOS	.....	7
RESULTADOS	.....	10
DISCUSIÓN	.....	13
CONCLUSIONES	.....	19
RECOMENDACIONES	.....	20
BIBLIOGRAFÍA	.....	21
ANEXOS	.....	24

4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

### EFFECTO DE LA RISPERIDONA EN LA MODIFICACIÓN DE LA CONDUCTA Y ESTEREOTIPIAS EN EL PACIENTE CON TRASTORNO AUTISTA.

*Introducción.* La risperidona, se espera modifique los trastornos conductuales y estereotipias del paciente autista con menor riesgo de efectos extrapiramidales. *Objetivo.* Determinar la eficacia y seguridad de risperidona a corto plazo en pacientes pediátricos con autismo. *Material y métodos.* Pacientes pediátricos, con autismo, sin antecedentes de epilepsia o tratamiento previo con risperidona. La Escala de Conducta Aberrante midió la respuesta al tratamiento. La dosis inicial del medicamento fué de 0.02 mg/kg/día. *Resultados.* 12 pacientes completaron el estudio, edad media de  $8.6 \pm 3.5$  años. La respuesta al tratamiento en el 1er y 2º mes fue adecuada en los dominios de: irritabilidad con una reducción del 38% ( $p=0.004$ ) y 40% ( $p=0.001$ ); hiperactividad con reducción del 40% ( $p=0.0001$ ) y 32% ( $p=0.01$ ) y en el área de estereotipias siendo de 42% ( $p=0.009$ ) y 38% ( $p=0.05$ ) respectivamente. No hubo reducción significativa en las áreas de letargia y lenguaje. La edad no modificó la respuesta, pero si el género y la escolaridad del paciente. Los efectos colaterales fueron bien tolerados y únicamente 1 paciente ameritó suspensión por los mismos. Los estudios de laboratorio no sufrieron modificación. *Conclusión.* La risperidona es un medicamento eficaz en la mejoría de la conducta en las áreas de irritabilidad, estereotipias e hiperactividad. La respuesta es independiente de la edad o la severidad de los síntomas y es mejor en el género femenino. Su uso en pacientes pediátricos se considera seguro, se requieren más estudios para su uso en  $< 4$  años.

*Palabras clave:* autismo, risperidona, neurolépticos, trastornos generalizados del desarrollo.

## **INTRODUCCION**

El síndrome de autismo fue nombrado y descrito por primera vez por Leo Kanner en 1943 <sup>(1)</sup>

Según los criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría, la prevalencia del autismo en los países industrializados oscila entre el 1 y 1.2/1000, sin incluir el Sx Asperger; en un estudio japonés se reporto una incidencia en el diagnóstico de 13/10,000 y de diagnóstico probable 7.7/10,000. <sup>(2)</sup>

El síntoma más típico del autismo es la falta de reciprocidad en la relación social, donde las claves de la empatía están ausentes o son rudimentarias. <sup>(3)</sup>

Otro problema central son los trastornos en la comunicación. Estudios epidemiológicos han indicado que aproximadamente un 50% de los autistas nunca usan el lenguaje como su método primario de comunicación.<sup>(4)</sup> Ya que los aspectos pragmáticos del lenguaje (turno de la palabra, inicio de conversación, lenguaje figurado, clarificaciones, mutismo selectivo, trastornos de la prosodia, hiperlexia) también dependen de las habilidades cognitivo-sociales del individuo se encuentran alterados en distintos grados en el trastorno autista. <sup>(5, 6, 7)</sup>

El autista además suele mostrar un interés inadecuado por determinados objetos o actividades, de manera que el contenido simbólico o funcional de un objeto (p/e juguete) es sustituido por características formales del mismo; lo que conlleva a la falta de desarrollo de juego simbólico. <sup>(3)</sup>

Además presentan conductas ritualistas, patrones de comportamiento repetitivos, aproximándose a la conducta del trastorno obsesivo compulsivo, en este mismo contexto se incluyen las estereotipias que tienen un carácter rítmico y repetitivo, de manifestaciones varias, desde caminar en puntas, balanceos, golpes repetidos inflingidos a sí mismo o a otros, giros, manuales o manipulativas. Cuando las conductas referidas previamente intentan ser corregidas o modificadas derivan en cambios conductuales de tipo agresividad, rabieta, en suma existe una pobre tolerancia al cambio. <sup>(3)</sup>

Es decir, el paciente cursa con obsesiones, estereotipias, pero también otras conductas, que aunque no son parte diagnóstica del síndrome están presentes y dificultan aun más el manejo intrafamiliar, escolar y médico del paciente autista donde se incluyen: la epilepsia, la agresividad, la hiperactividad, la irritabilidad, la inatención y la ansiedad, donde la mayor envergadura se encuentra en los ámbitos de hiperactividad, irritabilidad y agresividad. <sup>(8)</sup>

El Trastorno autista se encuentra incluido en el grupo de enfermedades denominadas: Trastornos Generalizados del Desarrollo ( American Psychiatric Association, 1994) y su diagnóstico se basa en características clínicas, definidas por los criterios establecidos en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM IV) o el International Classification of Disease ( World Health Organization, 1992; ICD10). El diagnóstico no es sencillo y suele establecerse 2-3 años después del inicio de los síntomas, lo que repercute en su evolución. <sup>(9)</sup>

En la actualidad hay sólida evidencia de la base orgánica del autismo. Las bases probablemente genéticas, se han establecido sobre la base del marcado incremento de la concordancia del trastorno autista en gemelos monocigotos, en comparación con los dicigotos (60-90% vs 0-10% respectivamente). <sup>(10)</sup> Sin embargo, a la fecha no se ha establecido el cromosoma afectado, se han reportado casos aislados asociados a Sx X frágil, así como reporte de deleciones y mutaciones en el cromosoma 15, especialmente en la región 15q11-13. <sup>(11,12)</sup>

Con respecto a la localización neuroanatómica las áreas implicadas más frecuentemente incluyen: tallo cerebral, cerebelo, sistema límbico y áreas selectivas de la corteza cerebral; donde el mecanismo molecular que se plantea esta relacionado con el neurotransmisor serotonina. Se ha postulado que existe una hiperserotoninemia heterogénea, en donde un subgrupo de pacientes tiene incremento en la recaptura de la misma y otro grupo una disminución en su unión



a los receptores 5HT-2 <sup>(13)</sup> Lo anterior ha sentado las bases para la terapia medicamentosa.

### TRATAMIENTO

El diagnóstico e intervención temprano del trastorno autista facilita la planeación de una terapia educacional, soporte familiar de la angustia y el inicio de una cuidado y tratamiento médico adecuado. <sup>(14)</sup>

La terapia educacional y de desarrollo son las bases en el manejo de estos pacientes, sin embargo, la terapia medicamentosa es un coadyuvante importante. Esta aunque no es curativa, es útil para disminuir clínicamente la severidad de algunos de los síntomas como son: hiperactividad severa, conducta auto y heteroagresiva, labilidad emocional, irritabilidad, interacción social y la conducta estereotipada <sup>(15)</sup>.

Los agentes psicofarmacológicos más utilizados para niños y adolescentes con autismo son los neurolépticos, de los cuales el haloperidol ha sido el más estudiado, sin embargo su uso y el de otros neurolépticos convencionales, ha sido limitado debido al riesgo de discinesias <sup>(16)</sup>. Lo anterior llevo a la búsqueda de nuevos medicamentos, entre ellos los neurolépticos atípicos ( olanzapina, quetapina, ziprasidone y risperidona); los cuales causan menos discinesias que los agentes convencionales <sup>(17)</sup>.

La risperidona es un antipsicótico, de la familia de los benzisoxazoles, su afinidad a distintos receptores se ha estudiado in vitro por medio de ensayos de radioligandos, la mayor afinidad es para los receptores 5HT<sub>2a</sub>, siendo esta 10 veces mayor que a los receptores D<sub>2</sub>, esto implica que haya un bloqueo completo de los primeros y solo ocupación parcial para los segundos. La afinidad a los receptores  $\alpha_1$  es similar a la de los receptores D<sub>2</sub>, siendo bloqueados lo que puede causar sedación, hipotensión ortostática y taquicardia, pero a la vez puede mejorar la memoria y tener un efecto antidepressivo. También existe una afinidad relativamente alta para los receptores 5HT<sub>7</sub>, 5HT<sub>1D</sub> y D<sub>1</sub>, cuyo efecto biológico se desconoce <sup>(18)</sup>, así como alta afinidad a receptores K<sub>1</sub> y K<sub>2</sub> adrenérgicos e

histaminérgicos H1. <sup>(19)</sup> Con respecto a su mecanismo de acción como antipsicótico, se ha propuesto que su actividad es mediada a través de su capacidad antagonista monoaminérgico, sobre receptores dopaminérgico tipo 2 (D2) y de serotonina tipo 2 (5HT2) <sup>(19)</sup>.

La risperidona esta indicada en el manejo de las manifestaciones de los trastornos psiquiátricos, tanto para los efectos positivos y negativos de la esquizofrenia. Su eficacia antipsicótica se ha establecido a corto plazo (6-8 semanas) en estudios controlados de pacientes esquizofrénicos y su uso a largo plazo no ha sido sistemáticamente evaluado. <sup>(19)</sup>

Los efectos colaterales se han reportado en un 5% y los más frecuentes son: ganancia de peso, sedación, aumento de apetito, agitación, trastornos del sueño y galactorrea <sup>(19)</sup>. Síntomas extrapiramidales solo se reportaron en un estudio presentándose en dos pacientes, sin ser graves y que desaparecen al suspender tratamiento. <sup>(20)</sup>

Se han realizado diferentes estudios para establecer su empleo y seguridad en edades pediátricas, que incluyen padecimientos como: trastornos de conducta, con predominio en agresividad <sup>(21)</sup>; trastornos del desarrollo <sup>(22)</sup>, trastornos generalizados del desarrollo, donde se incluyeron pacientes con trastorno autista y trastornos generalizados del desarrollo no especificados <sup>(23)</sup> y en pacientes con autismo. <sup>(20)</sup> Con lo anterior se ha establecido su utilidad en este tipo de pacientes en especial al modificar la conducta de: auto y heteroagresividad, impulsividad e hiperactividad <sup>(20, 21, 22)</sup>, labilidad emocional, relación con el mundo externo y estereotipias <sup>(20, 23)</sup>.

Por lo tanto no existe aun el medicamento ideal, que controle la conducta y estereotipias propias del autismo, por lo que es importante realizar estudios con los medicamentos que se ha demostrado bloquean los neurotransmisores alterados en este padecimiento.

En México hasta el momento no se han reportado estudios realizados en niños o adolescentes con autismo, que muestren la respuesta al tratamiento, ni la seguridad del mismo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se realizó en el servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional " 20 de Noviembre", en el periodo de septiembre 2002 - mayo 2003. Se incluyeron 14 pacientes. La selección de estos, se realizó de forma aleatoria y se incluyeron aquellos con edades entre 3 y 16 años de edad, con diagnóstico de trastorno autista en base a los criterios del DSM IV, mismos que se reaplicaron por los investigadores, para confirmar el diagnóstico.

Se excluyeron pacientes con epilepsia, con EEG paroxístico o con antecedente de tratamiento previo con risperidona. Si algún paciente se encontraba bajo alguna medicación, se suspendió la misma iniciando el tratamiento con risperidona, después de un periodo de lavado de 3 semanas. Todos los pacientes participaron en el estudio una vez que fue firmado el consentimiento informado por parte de los padres. Se eliminaron del estudio a los pacientes que cursaron con efectos colaterales graves al medicamento o que no se apegaron a las condiciones del estudio. Se trató de un estudio prospectivo, longitudinal y abierto.

### **EVALUACIÓN FÍSICA Y DE LABORATORIO**

El estudio constó de tres fases: basal, 4 y 8 semanas de tratamiento.

Se realizó historia clínica completa y revisión del expediente para identificar los estudios realizados a los pacientes en la visita inicial ( electroencefalograma, potenciales evocados auditivos, tamiz metabólico, cariotipo y estudios de imagen). La exploración neurológica completa se llevó a cabo en cada una de las visitas. Se solicitaron estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y examen general de orina) como parte del monitoreo bioquímico del tratamiento, en cada una de las fases y los resultados fueron capturados en una hoja de datos.

Para identificar efectos colaterales, se utilizó el cuestionario de efectos colaterales mas frecuentes a risperidona establecido por la industria farmacéutica, identificándose aquellos síntomas que ya existían previos a la administración del fármaco y los resultados se capturaron en la hoja de datos correspondiente.

### ESCALA DE EVALUACIÓN

La evaluación de la conducta y estereotipias del paciente se realizaron en las tres visitas. Los datos se obtuvieron de los padres o en su caso del cuidador del paciente, previo conocimiento y adiestramiento de la escala utilizada y fueron recabados por el investigador. Se utilizó la Escala de Conducta Aberrante ( Aberrant Behavior Check List, ABC), la cual consta de 58 preguntas y esta dividida en 5 subescalas: (I) irritabilidad ( 15 preguntas ), (II) letargia (16 preguntas ), (III) Estereotipias ( 7 preguntas ), (IV) Hiperactividad (16 preguntas ) y (V) lenguaje inapropiado (4 preguntas). Para evaluar cada una de las preguntas se utiliza una escala de 0 – 3 que corresponden a : ausente, leve, moderado y severo. Posteriormente se realiza una suma aritmética para obtener el total de cada escala. <sup>(24)</sup> Por las características de la escala, esta puede ser aplicada independientemente de la escolaridad del familiar entrevistado.

Fue creada para la evaluación de tratamiento medicamentoso en pacientes con deficiencia mental, sin embargo, debido a que las subescalas están diseñadas para identificar de forma independiente conductas que también se encuentran en el trastorno autista, es que se decidió el uso de la misma en nuestro estudio.

La correlación entre las subescalas es moderada ( $r=0.52$ ); existiendo poca interdependencia entre ellas. La reproductibilidad de la escala es en promedio 0.63, siendo adecuado para propósitos de investigación y su validez se ha mostrado en diferentes estudios. Solo la subescala 5, por contar con solo 4 preguntas ha mostrado poca reproductibilidad. <sup>(25, 26)</sup>

## DISEÑO

Se trato de un estudio abierto, prospectivo, longitudinal de monoterapia con risperidona. La dosis inicial de risperidona fue de 0.02 mg / kg / día equivalente a 0.5 mg / día, los incrementos cuando se requirieron, fueron cada dos semanas, con dosis de 0.02 mg / kg / día, divididos en dos dosis y de acuerdo a la respuesta clínica del paciente.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo. Para evaluar la respuesta a risperidona en el grupo de pacientes se utilizaron las pruebas para comparación de 3 o más medias, así para la respuesta en cada uno de los dominios de la ABC y para evaluar la respuesta por dominios para edad, género y escolaridad, se utilizo la prueba de comparaciones múltiples de Tukey (diferencia honestamente significativa de Tukey). Se utilizó el análisis de varianza para evaluar la respuesta a tratamiento y los factores de edad, género y escolaridad considerándose significativa una  $p < 0.05$ . Los efectos colaterales se evaluaran en base a la presencia y gravedad de los mismos durante el estudio y se correlacionaran con la dosis empleada.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 14 pacientes en el estudio (10 hombres, 4 mujeres), con edades comprendidas entre 4 – 15 años ( promedio= $8.6 \pm 3.5$  años); la edad de inicio de los síntomas de autismo vario de 0.5 – 2 años ( promedio 1.4 años) y la edad del diagnostico de 2 a 11 años ( promedio 5.5 años), el diagnóstico se realizo en 10 pacientes por primera vez en nuestro servicio, con edades comprendidas entre 2 y 11 años, los pacientes restantes habían acudido a la unidad con el diagnóstico establecido.

La edad de los padres al momento del nacimiento fue en promedio de  $28.9 \pm 4.8$  años para la madre y  $32.5 \pm 6.3$  años para el padre. Los antecedentes heredo - familiares más importantes fueron el de epilepsia en 4 pacientes (28%), antecedentes psiquiátricos ( psicosis, depresión, deficiencia mental, toxicomanías) en 5 pacientes (35%) y en 7 pacientes no existieron antecedentes neurológicos heredo familiares (50%). El 50% fueron producto de la gesta I, 28% de la gesta II 7% de la gesta III y 7% de la gesta V . Solo 3 pacientes contaban con antecedente de asfixia perinatal, 1 con meningocele occipital y 1 paciente con antecedente de abuso infantil, 9 pacientes no contaban con antecedentes perinatales o personales patológicos de importancia. (Tabla 1)

Todos los pacientes contaban con EEG, de los cuales en 10 era anormal, por ritmo de base lento para su edad ( 71%), el resto fue normal. Solo 10 pacientes contaban con potenciales evocados de tallo cerebral de los cuales 3 eran anormales con retraso en la conducción; en 2 pacientes se realizo tamiz metabólico siendo normal, en 4 cariotipo siendo normal (3 hombres y 1 mujer), todos los pacientes contaban con estudio tomográfico de cráneo de los cuales solo 3 (21%) presentaban anomalía ( atrofia y alteraciones anatómicas de fosa posterior). En solo 2 pacientes se realizo IRM de cráneo mostrando atrofia frontal en 1 y siendo normal en el segundo. (Tabla 2)

## TERAPIA

Las dosis utilizadas durante el plazo de tratamiento variaron de 0.02 – 0.06 mg / kg / día (promedio=0.031  $\pm$ 0.013 y de 0.5 – 2.5 mg/día (promedio 1.39 $\pm$ 0.49). La dosis inicial fue en promedio 0.022 $\pm$ 0.006, en 1er mes de 0.034 $\pm$ 0.012 y en el 2º mes de 0.04 $\pm$ 0.016 mg / kg / día.

En la tabla 3 se muestran los intervalos y promedio de dosis de risperidona, en las 3 fases de tratamiento.

## EFECTIVIDAD

En la tabla 4 se muestran los resultados de la escala de conducta aberrante. Hubo una mejoría significativa entre el inicio y el primer y segundo mes de tratamiento. En el área de irritabilidad en el primer mes hubo una reducción del 38% (p=0.004) y en el segundo mes de 40% (p=0.001); en el área de estereotipias la reducción en el 1er mes fue de 42% (p=0.0099) y de 38% (p=0.0556) en el segundo mes; en el área de hiperactividad la reducción fue de 40% (p=0.00014) en el primer mes y en el segundo mes de 32% (p=0.010). No hubo una reducción significativa en las áreas de: letargia siendo del 28% (p=0.62) en el primer mes y 25% (p=0.65) en el 2º mes y de lenguaje en el primer mes de 32% (p=0.96) y 51% (p=0.50) en el 2º mes. Lo anterior se encuentra representado en la grafica 1.

Los resultados de acuerdo a edad, género y escolaridad fueron: edad (p=0.444), género (p=0.0047) y escolaridad (p=0.0014). En relación con la edad no hubo diferencia significativa entre los grupos menores de 10 años y mayores o igual a 10 años (gráfica 2). La diferencia con respecto a género fue significativamente mejor para el sexo femenino (p=0.0047), que para el masculino y con relación a la escolaridad, la respuesta fue mejor en el grupo de pacientes sin escolaridad (p=0.0014) y con predominio en el segundo mes de tratamiento, en los dominios



de letargia ( $p=0.0039$ ) y de hiperactividad ( $p0.00031$ ) en el mismo grupo (gráficas 3 y 4).

### SEGURIDAD

Los efectos colaterales se resumen en la tabla 5. En el paciente 8 los efectos colaterales que presento, ameritaron la suspensión de tratamiento y correspondieron a : cefalea, dolor epigástrico, ansiedad, agitación y regresión, se presentaron a las 2 semanas de tratamiento y desaparecieron al suspender el mismo.

El paciente 2 requirió suspensión del tratamiento a los 2 meses, por cursar en el 2º mes del mismo epistaxis grave, con en el valor de hemoglobina y hematocrito, con una reducción de 11 a 9.6 mg / dl y de 33 a 30 respectivamente.

El resto de efectos colaterales reportados fueron leves en intensidad. En ningún paciente se reportaron movimientos extrapiramidales y la ganancia de peso promedio al final del estudio fue de 1 kg ( $p=0.074$ ).

En los estudios de laboratorio realizados las únicas alteraciones fueron: en el paciente que curso con epistaxis, la modificación referida de los valores de hemoglobina y hematocrito. En 2 pacientes hubo incremento leve de la enzima transaminasa glutámico oxalacética, en el segundo mes de tratamiento que obligó a suspender el mismo. El resto de estudios de laboratorio se mantuvieron dentro de límites normales.

## DISCUSION

Las características demográficas de nuestro grupo de pacientes corresponden a las referidas, en la literatura. Existió una predominancia del género masculino (2.4:1), que es comparativo a la proporción 3-4:1 reportada. <sup>(2)</sup> La edad de inicio de los síntomas de autismo en todos los casos, fue antes de los 3 años, siendo la menor edad a los 6 meses, estableciéndose el diagnóstico de autismo en promedio a los 5.5 años. Se refiere que el diagnóstico al ser evidentemente clínico y no existir un marcador biológico, es difícil de establecer, pudiendo retrasarse el mismo. Lo anterior está relacionado a la capacidad de los padres en identificar alteraciones en los niños; las conductas de aislamiento social e intereses restringidos llegan a considerarse como parte de las características personales del pequeño; siendo el retraso del lenguaje la alteración evidente y que sin embargo no suele ser percibido hasta los 2 años de edad.

La predominancia de diagnóstico por parte del neurólogo pediatra en los primeros contactos a su servicio, indica que el trastorno autista es un padecimiento que requiere conocimiento de su sintomatología y experiencia.

Las edades de los padres se encontraron dentro del rango de la edad reproductiva ideal, por lo que ésta no parece influir en la presencia del trastorno. La mitad de los pacientes contaban con antecedentes heredo-familiares neurológicos de importancia, los reportes en la literatura son del 36.9%, <sup>(29)</sup> siendo estos relevantes cuando se sospecha un padecimiento comórbido de tipo hereditario, lo que a su vez definirá los estudios de extensión a realizar y junto con lo anterior los antecedentes perinatales. Se mantiene el predominio de primogénitos con autismo, desconociéndose aun la razón de la disminución de la frecuencia de presentación, conforme aumenta el número de gestas.

Con respecto a los estudios diagnósticos, el EEG fue el más realizado, con un predominio de trazos anormales por lentificación del ritmo de base. Lo anterior se explica por la alta incidencia de epilepsia ( 30 – 40%), la cual suele manifestarse con mayor frecuencia durante la etapa de adolescencia y como crisis parciales complejas, aunque también se ha asociado al Sx West y Lennox – Gastaut en la etapa preescolar. <sup>(2)</sup>

Las características electroencefalográficas son variables con reportes de anomalidad que van del 13 – 83%, siendo los estudios prolongados los que mayor posibilidad tienen de detectar las mismas, pudiendo ser desde cambios inespecíficos como lentificación del ritmo de base o en aquellos con epilepsia diferentes anomalías paroxísticas. <sup>(26)</sup> Los antecedentes de epilepsia o EEG paroxístico indicativo de ésta, eran criterios de exclusión del estudio, ya que el efecto del medicamento como desencadenante de crisis y la interacción con antiepilépticos aun no ha sido del todo definida.

El resto de los estudios fueron solicitados en base a las características propias del paciente, cuando se sospechaba una probable alteración ya sea genética, neurológica o metabólica, lo cual es lo recomendado por diferentes autores. Es importante hacer notar que con los estudios realizados, en ninguno de los pacientes se identificaron padecimientos comórbidos.

Nuestro grupo de pacientes contaba con características homogéneas, que permite por tanto establecer comparaciones entre ellos. Se observó una respuesta significativa al tratamiento con risperidona.

La dosis terapéutica total diaria reportada por otros autores, es mayor a la utilizada en este estudio, así Hardan et al, <sup>(22)</sup> utilizaron un rango de dosis de 1.5 a 10 mg diarios, para tratar a pacientes con trastornos del desarrollo, donde las dosis mayores a 4.5 mg/día fueron utilizadas en pacientes que finalmente no mostraron mejoría con el medicamento. Las dosis terapéuticas antipsicóticas recomendadas

son del rango de 4 – 16 mg/día, siendo las dosis mayores a 6 mg/día las que se acompañan de más efectos colaterales <sup>(19)</sup>; sin embargo en los estudios realizados en pacientes pediátricos con trastornos de conducta, trastornos generalizados del desarrollo y específicamente autismo muestran una eficacia clínica en los rangos de 0.25 – 3 mg / día, con resultados altamente eficaces<sup>(20, 21, 23, 29)</sup>. Las dosis utilizadas en nuestros pacientes fueron calculadas en base a su peso, con lo que las dosis totales variaron desde 0.3 a 2.5 mg/día, divididos en dos dosis, con esta posología se lograron resultados satisfactorios, lo anterior podría implicar que no se requieren utilizar dosis antipsicóticas en el tratamiento de los pacientes autistas, pero también que éstas deben individualizarse tomando en consideración la respuesta clínica.

Son pocos los estudios reportados en pacientes con trastorno autista y risperidona, en todos se ha evidenciado sin embargo, su efectividad. <sup>(20,29)</sup>

En el estudio abierto de Malone, et al <sup>(22)</sup> se concluyó que ésta es eficiente en el manejo del paciente autista. Sin embargo al utilizarse la Escala Psiquiátrica Pediátrica-14 (CPRS-14) y la Escala de Impresión Global Clínica (CGI-I) como sistemas de medición de la respuesta; no se identifican las conductas específicas en las que el medicamento tiene mayor efecto. De igual forma, el estudio realizado por Aman, et al <sup>(29)</sup> donde se utilizó a la subescala I de la ABC y nuevamente a la CGI-I, se reportó una mejoría significativa en ambas escalas. En estos estudios las escalas no incluyeron la identificación de conductas sociales, hiperactividad, estereotipias o de lenguaje; a diferencia de nuestro estudio en que se identificó y verificó sobre que conductas se obtiene una reducción en su gravedad, durante el tratamiento con risperidona.

Así, en este estudio la risperidona mostró ser eficaz en la modificación de las conductas como irritabilidad, hiperactividad y estereotipias, desde el primer mes de tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa; sin que hubiera

una diferencia entre el 1er y 2º mes del mismo; mostrando también que en el dominio de letargia, que esta asociado al aislamiento social del autismo y en la escala de lenguaje inapropiado no hubo una mejoría estadísticamente significativa aunque puede haber una significancia clínica. La escala utilizada nos permitió identificar específicamente las conductas sobre las que incidió el medicamento en nuestros pacientes, por lo que consideramos a la risperidona una buena opción en el manejo de los pacientes con autismo cuyas principales manifestaciones se centren en estos ámbitos conductuales.

El tratamiento en pacientes preescolares con las características definidas solo se ha reportado en el estudio de Masi y Cosenza; <sup>(23)</sup> en el que incluyeron a 10 pacientes con edad promedio de  $4.7 \pm 0.8$  años y con una eficacia y seguridad del medicamento adecuada, sin embargo la limitante a esta conclusión es el tamaño de la muestra.

No observamos diferencia en la respuesta entre grupos de edad, sin embargo tampoco ha sido reportado lo anterior en la literatura, por lo que podemos considerar su eficacia como satisfactoria en todas las edades, siendo quizá la limitante la aparición de efectos colaterales. Con respecto al género, el sexo femenino mostró una mejor respuesta ( $p < 0.005$ ); en los estudios revisados, no se establecieron comparaciones de eficacia en base a género, por lo que lo anterior requerirá comprobarse en otros estudios y con mayor número de pacientes.

Llama la atención que considerando por separado a los pacientes que contaban con apoyo pedagógico en una escuela y los que no la tenían, los primeros obtuvieron puntajes mayores en la ABC, siendo los pacientes sin apoyo pedagógico los que mostraron mejor respuesta al tratamiento ( $p = 0.001$ ), de mayor relevancia es el hecho de que en el área que corresponde al dominio de letargia existiera una mejoría, cuando ésta de forma global no es modificada por el tratamiento. Una posible explicación a lo anterior puede ser el sistema de

evaluación que utilizamos, ya que se aplicó solo a los padres o cuidadores, quedando fuera la opinión de maestros o pedagogos. Al estar los encargados del paciente sin contacto con él por lo menos durante 6 horas, puede modificar la impresión global de su conducta y a la vez, los que no acuden a la escuela pueden mostrar durante el día cambios en sus intereses y conductas sociales haciéndose evidente para los padres. Para corregir lo anterior es necesario utilizar una segunda escala como la CGI-I e incluir a los responsables de la terapia conductual en la evaluación de la respuesta del paciente.

En el área de la seguridad, solo un paciente ameritó suspensión del tratamiento por efectos colaterales, los cuales se reportaron desde la primera y que al reducir la dosis disminuyeron, sin embargo el efecto más grave considerado por los padres fue el de regresión, mismo que no se había reportado anteriormente como un efecto del medicamento, quizá muestre la idiosincrasia del paciente. El 2º paciente que abandonó el tratamiento fue por perder su derecho al tratamiento institucional.

En general los efectos colaterales coinciden con la literatura <sup>(19, 20, 21, 22, 23, 29, 30)</sup> como los síntomas abdominales, ansiedad y agitación, todos siendo leves y que desaparecieron en su mayoría al segundo mes de tratamiento, lo que habla de tolerancia a los mismos; es importante recalcar que ningún paciente presentó síntomas extrapiramidales ( rigidez, discinesias). Dos efectos colaterales además del de regresión ya referido llamaron la atención de los autores: la epistaxis grave que presento una paciente en el 2º mes de tratamiento (quien padecía rinitis alérgica) y que la llevo inclusive a cambios en las cifras de hematocrito, ameritando manejo con suplemento de hierro y suspensión de tratamiento y por otro lado la labilidad emocional que no mejoró en un paciente a pesar del tiempo de tratamiento, pero que tampoco se consideró grave por los padres, como para ameritar la suspensión del medicamento, utilizando en este caso el criterio de riesgo / beneficio.

Consideramos importante que a pesar de que existen ya algunos efectos reportados <sup>(15)</sup> y tratándose de un medicamento relativamente nuevo en el tratamiento de pacientes pediátricos con autismo, no debemos perder de vista la posibilidad de efectos no reportados y quizá de origen idiosincrásico al paciente.

Los cambios observados en las pruebas de función hepática, específicamente a nivel de la enzima transaminasa glutámico oxalacética, aunque solo se presentó en dos pacientes, será importante que a todos los pacientes bajo tratamiento con risperidona se les realicen pruebas de función hepática en los primeros meses de tratamiento, para identificar posibles alteraciones. El resto de los estudios bioquímicos solicitados para evaluar la función renal y hematológica se mantuvieron dentro de límites normales.

Es importante mencionar que una limitante de nuestro estudio es el tamaño de la muestra, lo que puede modificar los resultados obtenidos, por ende, es recomendable continuar con ésta línea de investigación, tanto para ampliar el tamaño de la muestra, como para estudiar el efecto a largo plazo del medicamento y su efecto postratamiento en la población mexicana.

El tratamiento del paciente autista es complejo, comparando los resultados previos, observamos que en la población mexicana, la risperidona también muestra ser eficaz en controlar las conductas que son consideradas por lo padres como altamente problemáticas, ya que hacen difícil el establecimiento de terapias conductuales e inclusive pueden poner en riesgo la integridad del paciente y de las personas a su alrededor.

## CONCLUSIONES

1. La risperidona mostró ser un medicamento eficaz en la mejoría de los síntomas que acompañan al autismo, en especial en las áreas de irritabilidad, hiperactividad y estereotipias.
2. La risperidona no modifica las conductas propias de la alteración en la relación social del paciente autista (letargia), ni las alteraciones en el lenguaje del mismo.
3. La mejoría se observa desde el primer mes de tratamiento y tiende a mantenerse a lo largo del mismo.
4. La respuesta al tratamiento es independiente a la edad o la severidad de los síntomas, sin embargo, es mejor en el género femenino y se deberá estudiar si la mejor respuesta en pacientes no escolarizados, está relacionada con las escalas de medición.
5. La dosis utilizada es menor a la reportada en la literatura, por lo que, probablemente las dosis eficaces de risperidona en los pacientes autistas, son menores a las establecidas para el control de los síntomas de los pacientes psicóticos.
6. Los efectos adversos no son graves y tienden a desaparecer en el curso del tratamiento, por lo que en general es un medicamento bien tolerado, pudiendo existir respuestas idiosincrásicas al mismo.



## **RECOMENDACIONES**

El tratamiento con risperidona, representa una alternativa en el manejo de los síntomas que acompañan al trastorno autista.

Se requieren estudios con una población mayor y a largo plazo, para determinar si la eficacia se mantiene en el curso del tratamiento, identificar potenciales efectos colaterales, como trastornos extrapiramidales, que pueden aparecer cuando su uso es por periodos prolongados y evaluar si el uso de dosis mayores tendría ventajas sobre las dosis menores.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Kanner L. Autistic disturbance of affective contact. *Nerv Chil*, 1943;2:217 – 250.
2. Rodriguez A, Rodriguez M. Diagnóstico Clínico del Autismo. *Rev Neurol*, 2002; 34(supl1):S71 - S72.
3. Buitelaar J, van der Gaag R. Diagnostic rules for children with PDD-NOS and multiple complex developmental disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 1998; 39:911-919.
4. Lewis M. *Child and Adolescent Psychiatry*, 3a ed, Ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
5. Gillberg C. Outcome in autism and autistic – like conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1991; 30:375 – 82.
6. Baron C. Social and pragmatic deficits in autism:cognitive or affective?. *J Autism Dev Disord*, 1988; 18:379 – 402.
7. Hurtig R, Ensrud S, Tomblin JB. The communicative function of question production in autistic children. *J Autism Dev Disord*, 1982; 12:57 – 69.
8. Morant A, Mulas F, Hernandez S. Abordaje farmacológico en el espectro autista. *Rev Neurol*, 2002; 34(supl 1):S64 – S67.
9. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1994; 4a ed (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association
10. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*, 1995;25:63 – 77.
11. Gurling HM, Bolton PF, Vincent J, Melmer G, Rutter M. Molecular and cytogenetic investigations of the fragile X region including the Frax A and Frax ECGG trinucleotide repeat sequences in families multiplex for autism and related phenotypes. *Hum Hered*, 1997;47:254-262.
12. Cook EHJ, Genetics of autism. *Ment Retard Dev Disabil*, 1998;4:113-120

13. Tanguay P; **Pervasive Developmental Disorders: A 10-year review**, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000;39(9):1079 –95.
14. Sheinkof S, Siegel B. **Home based behavioral treatment of young children with autism**. J AutismDev Disord 1998; 28:15 – 23.
15. Campbell M, Rappaport JL, Simpson GM. **Antipsychotics in children and adolescent**; J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999;38:537 – 545.
16. Campell M, Armenteros JL, Malone RP, et al. **Neuroleptic-relates dyskinesias in autistic children: a prospective longitudinal study**; J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997; 36:835–843.
17. Malone RP, Sheikh R, Zito JM. **Novel antipsychotic medications in the treatment of children and adolescents**. Psychiatr Serv, 1999;50: 171 – 174.
18. Leysen J, Janssen P, Heylen L, et al. **Interacción de los nuevos antipsicóticos con los receptores sinápticos: relación con los efectos farmacodinámicos y clínicos**. Int J Psych Clin Prac, 1998; 2(suppl1):S3 – S17.
19. Risperidona; **Mosby's Drug Consult, 2002; Mosby, Inc.**
20. Malone MD, Maislin MS, Choudhury MA, et al. **Risperidona treatment in children and adolescents with autism: Short and long term safety and effectiveness**. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002; 41(2):140 – 147.
21. Findling R, Mc Namara N, Branicky L. **Double – Blind pilot estudy of risperidone in the treatment of conduct disorders**. J of Am Acad of Child and Adolescent Psychiatry, 2000; 39(4):509 – 516.
22. Hardon A, Johnson K, Johnson C, et al. **Case study: Risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders**. Am Acad of Child and Adolescent Psychiatry, 1996; 11(35): 1551 – 1556.
23. Masi G, Cosenza A, Mucci M, et al. **Risperidone monotherapy in preschool children with with pervasive developmental disorders**. J of Child Neurol, 2001; 16(6):395 – 400.

24. Aman M, Singh N, Stewart A, et al. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for de assessment of treatment effects. *Am J of Mental Deficiency*, 1985; 89(5):485 – 491.
25. Aman M, Singh N, Stewart A. Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist. *Am J of Mental Deficiency*, 1985; 89(5):492 – 502.
26. Aman M, Singh N, Turbott S. *Am J of Mental Deficiency*, 1987; 92(2):237 – 240.
27. Ferrando M, Martos J, Llorente M. Espectro autista. Estudio epidemiológico y análisis de posibles subgrupos. *Rev Neurol*, 2002; 34(supl 1):S49 – S53.
28. Tuchman R. Cómo construir un cerebro social: lo que nos enseña el autismo. *Rev Neurol Clin*, 2000; 1:20 – 33.
29. Mc Cracken J, Mc Gough J, Shah B, et al. For the research units on pediatric psychopharmacology autism network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*, 2002; 347:314-21.
30. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, et al. Weight gain associates with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J of Am Acad of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002, 41(3):287 – 295.

# ANEXOS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

	n	%
<b>SEXO</b>		
Femenino	4	28.5
Masculino	10	71.4
<b>Edad inicio síntomas (meses)</b>		
0 - 11	3	21.4
12 - 23	3	21.4
24 - 36	8	57.4
<b>Antecedentes H. F. *</b>		
Epilepsia	4	28
Psiquiátricos **	5	35
Sin antecedentes	7	50
<b>Antecedentes P.N.</b>		
Gesta I	8	57.4
Gesta II	4	28
Gesta III	1	7
Gesta V	1	7
Asfixia P.N.	3	21.4
Meningocele occipital	1	7
Desarrollo PM anormal	5	35
	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>
Edad (años)	8.6 ± 3.5	4 - 15
<b>Edad padres al nacimiento</b>		
Madre	28.9 ± 4.8	20 - 35
Padre	32.5 ± 6.3	20 - 41

\*Los porcentajes no corresponden, ya que los pacientes tenían mas de 1 antecedente.

\*\* Depresión, psicosis, deficiencia mental, toxicomanías (cocaína).

H.F. Heredo - familiares

P.N. Perinatales. PM psicomotor

Tabla 2. RESULTADOS DE ESTUDIOS DIAGNOSTICOS

n	EEG vigilia	POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS	TAMIZ METABOLICO	CARIOTIPO	TAC	IRM
1	NI	/	NI	/	NI	/
2	NI	/	/	/	NI	/
3	Lento	/	/	/	NI	NI
4	Lento	/	/	/	NI	/
5	Lento	NI	NI	46 XY	NI	/
6	Lento	NI	/	/	/	/
7	Lento	Retraso en la conducción bulbar	/	/	Atrofia	Paquigiria/ atrofia
8	Lento	NI	/	46XY	Calcificación septum pellucidum	/
9	NI	NI	/	/	NI	/
10	Lento	NI	/	46XX	NI	/
11	Lento	NI	/	/	NI	/
12	Lento	Anormales Hipoacusia severa	/	/	Atrofia	/
13	Lento	NI	/	/	NI	/
14	NI	Anormal hipoacusia moderada	/	46XY	Anormalidad en fosa posterior	/

TAC: Tomografía axial computada  
IRM: Imagen por resonancia magnética.  
NI: Normal  
EEG: Electroencefalograma.

**TABLA 3. DOSIS DE RISPERIDONA UTILIZADAS DURANTE LAS FASES DE ESTUDIO**

DOSIS	INTERVALO	PROMEDIO	DE	INTERVALO	PROMEDIO	DE
	mg / kg / día	mg / kg / día		mg / día	mg / día	
INICIO	0.02 – 0.04	0.022	0.006	0.3 – 1.8	0.75	0.434
1er MES	0.02 – 0.06	0.034	0.012	0.5 – 1.8	1.101	0.363
2º MES	0.02 – 0.06	0.040	0.016	0.6 – 2.5	1.39	0.490

mg; miligramos  
 kg; kilogramos  
 DE: desviación estándar

**TABLA 4. RESULTADOS DE LAS SUBESCALAS DE LA ESCALA DE CONDUCTA ABERRANTE EN LAS DIFERENTES FASES DEL ESTUDIO.**

	INICIO		1er MES		Valor p	2o MES		Valor p
	Media	DE	Media	DE		Media	DE	
<b>DOMINIO</b>								
I. IRRITABILIDAD	1.59	1.35	0.99	1.02	0.0041*	0.94	1.26	0.0013*
II. LETARGIA	1.18	1.15	0.86	1.01	0.6214	0.86	2.50	0.6536
III. ESTEREOTIPIAS	1.91	1.16	1.09	1.02	0.0099*	1.18	1.20	0.0556*
IV. HIPERACTIVIDAD	1.68	1.13	1.00	0.99	0.0001*	1.13	2.52	0.0102*
V. LENGUAJE	1.34	1.23	0.90	1.12	0.9692	0.65	1.02	0.5055

DE: Desviación estándar.

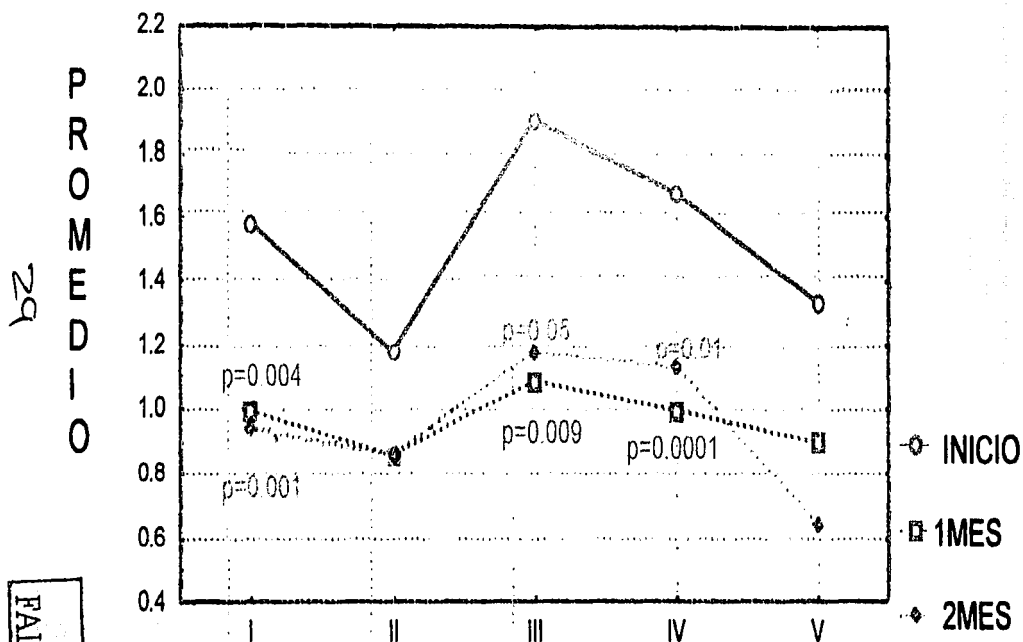
\* Valor estadísticamente significativo



**TABLA 5. EFECTOS COLATERALES EN LOS PACIENTES CON TRASTORNO AUTISTA EN TRATAMIENTO CON RISPERIDONA.**

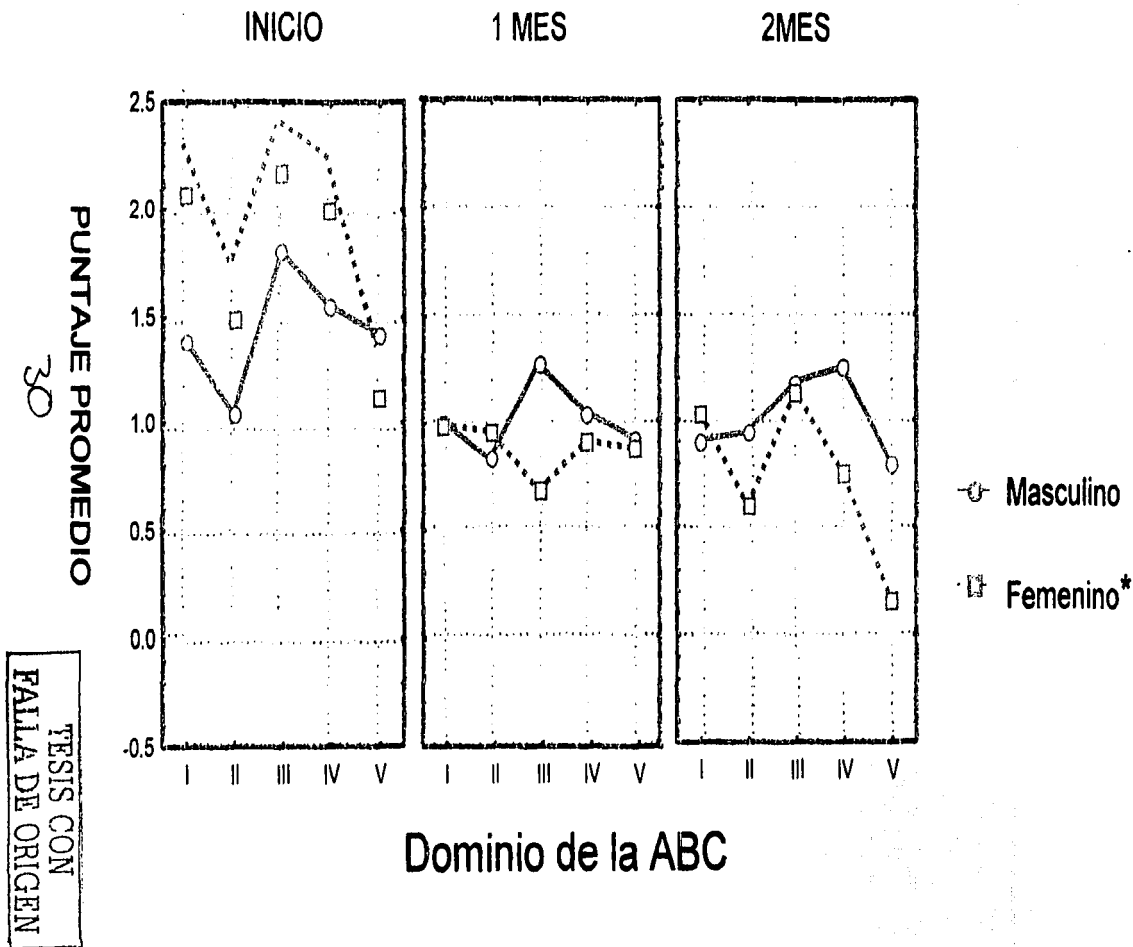
PACIENTE	EDAD	SEXO	DOSIS MEDIA (mg/kg/dia)	EFECTOS COLATERALES	GRAVEDAD y PERSISTENCIA
1	5	M	0.046	Constipación	Leve, desaparece
2	9	F	0.033	Insomnio, agitación, ansiedad	Epistaxis grave, disminución Hb
3	7	F	0.02	Rinitis y epistaxis	suspensión al 2º m.
4	8	M	0.033	Ninguno	-
5	15	M	0.033	Seborrea, constipación, labilidad emocional.	Leves, desaparecen
6	7	M	0.02	Somnolencia	Leve, desaparece
7	4	M	0.036	Ninguno	-
8	6	M	0.02	Insomnio, agitación, ansiedad, reacción agresiva	Leves, desaparecen
9	5	M	0.043	Ansiedad, somnolencia, cefalea, dolor abdominal, vomito, regresión.	GRAVES todos, se suspende tratamiento a la 2ª semana.
10	11	F	0.04	Ansiedad, labilidad emocional, constipación.	Leves, persiste labilidad emocional leve
11	7	M	0.04	Ninguno	-
12	10	F	0.033	Ansiedad, constipación, sialorrea.	Leves, persiste sialorrea
13	15	M	0.02	Constipación.	Leve, persiste
14	12	M	0.02	Ninguno	-

## RESPUESTA A RISPERIDONA EN BASE A PROMEDIO DE LA ABC

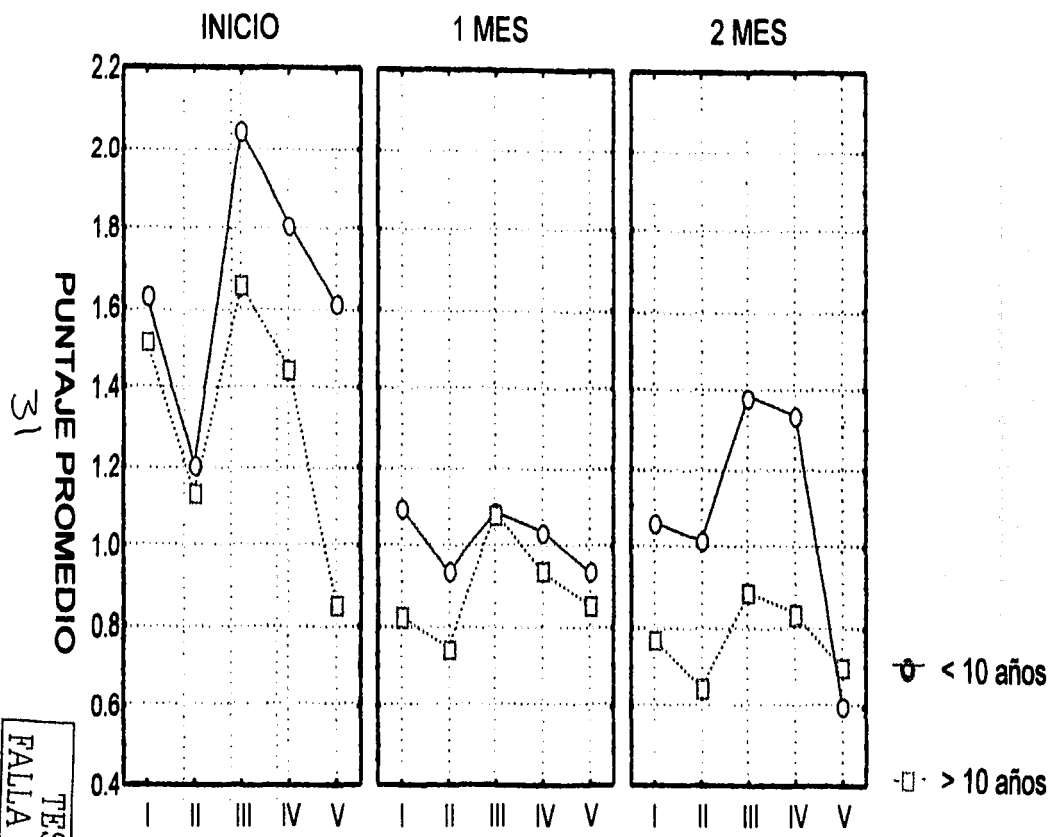


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# PUNTAJE PROMEDIO DE LA ABC DE ACUERDO A GÉNERO (p=0.004\*)



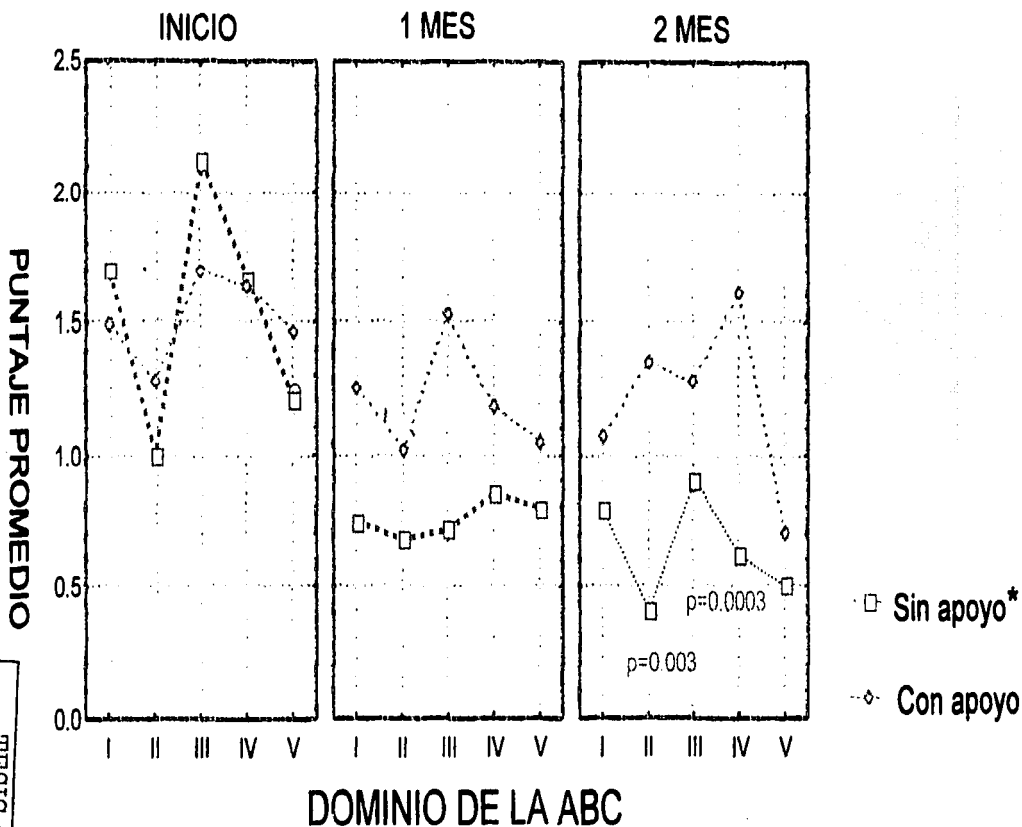
# PUNTAJE PROMEDIO DE LA ABC DE ACUERDO A GRUPO ETARIO



DOMINIO DE LA ABC

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN  
 31

# PUNTAJE PROMEDIO DE LA ABC DE ACUERDO APOYO EDUCATIVO ( $p=0.001^*$ )



TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

32