

Tratamiento farmacológico con risperidona en niños con trastornos en el comportamiento

A. Morant^{a,b}, F. Mulas^{a,b}, S. Hernández^b, B. Roselló^c

PHARMACOLOGICAL TREATMENT WITH RISPERIDONE IN CHILDREN WITH BEHAVIOR DISORDERS

Summary. Introduction. Behavior disorders are frequently seen in children attending a neuropaediatric clinic. The classical neuroleptic drugs are usually used for treatment. However response tends to be irregular with adverse effects at a cognitive level and extrapyramidal symptoms. Patients and methods. We started to use risperidone in children with serious behavior problems who had not responded to other drugs, and evaluated the clinical course and side effects. Results. A total of 16 patients aged between 7 and 14 years were treated for diagnoses of: hyperactivity attention deficit disorder, mental retardation with non-specific behavior disorder, Gilles de la Tourette disorder with hyperactivity attention deficit disorder and generalized disorder of development. The doses of risperidone varied between 0.01 and 0.05 mg/kg/day. In two cases the evolution could not be assessed, was good in 10 and no change was seen in 4. The group of patients with most improvement were those with mental retardation. The commonest adverse effect was weight gain. No patient had extrapyramidal symptoms. Conclusion. We consider risperidone to be a safe drug for the pharmacological treatment of children with behavior problems. [REV NEUROL 2001; 33: 201-8]

Key words. Children. Behavior disorder. Generalized disorder of development. Gilles de la Tourette disorder. Hyperactivity disorder with attention deficit. Mental retardation. Negative-defiant disorder. Non-specific behavior disorder. Risperidone.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del comportamiento en los niños comprenden diversas manifestaciones, entre las que se encuentran la incontinencia emocional, la agresividad y la violencia. Estas conductas tienen una base fisiológica en el sistema nervioso autónomo, responsable de elaborar respuestas desproporcionadas con insuficiente control por realimentación y, además, una base cognitiva en sistemas funcionales complejos de la corteza cerebral [1]. La organización de estas estructuras cerebrales, las metas y las reglas establecidas por la cultura y la modulación obtenida a través de los procesos de maduración biológica, determinan la capacidad individual de evaluar y adoptar las conductas adecuadas ante determinadas situaciones y la posibilidad de controlar o abortar conductas aberrantes [2].

Podríamos intentar definir las diferentes conductas aunando los conceptos que se desprenden de diversas disciplinas, como la neuropsicología, la neurofisiología y el psicoanálisis; así, definiríamos la impulsividad como la incapacidad no premeditada del cerebro para controlar sus pulsiones o deseos; la agresividad como el incremento en la tensión encaminado a hacer daño al otro, que es visto como una amenaza; y la conducta violenta como una tendencia a la agresión desencadenada por el otro, que es visto como enemigo [3].

La base de estos trastornos del comportamiento, que muchas veces acompañan a otras patologías neurológicas, hay que buscarla en la neurobiología. Las áreas cerebrales implicadas en los problemas en el comportamiento y la conducta agresiva se sitúan de forma bilateral en la corteza orbitofrontal –áreas mediales y basales del lóbulo frontal–, área septal, hipocampo, amígdala, núcleo caudado, tálamo, núcleos hipotalámicos ventromedial y posterior, y tegmento mesencefálico-protuberancial [4]. En condiciones normales la neocorteza ejerce un control sobre estas es-

tructuras. En adolescentes agresivos se ha demostrado [5] la existencia de perseverancias, menor atención sostenida, dificultades en la diferenciación secuencial y menores habilidades motoras, deficiencias similares a las presentadas por pacientes con disfunción de lóbulo frontal.

En cuanto a la neuroquímica, la inactivación tanto del GABA como de la serotonina se han relacionado con agresividad afectiva, existiendo además una relación directa con los niveles de noradrenalina. La acción antiagresiva de la serotonina se deduce de su correlación negativa con la impulsividad. A este respecto, se han documentado niveles bajos de serotonina en las plaquetas de niños con trastornos de conducta tendentes a la agresividad y niveles bajos de ácido 5-hidroxiindol acético en líquido cefalorraquídeo (LCR) [6]. De la misma forma, se ha encontrado un incremento en los niveles de dopamina en sujetos con tics motores complejos, conducta extremadamente impulsiva y trastorno de Tourette, y se propone que la hiperactividad dopaminérgica podría ser secundaria al trastorno de la recaudación de serotonina [3,7].

Existen ciertas condiciones que se ligan con un alto índice a las alteraciones del comportamiento, como son el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la epilepsia y algunas condiciones genéticas. A pesar de que el diagnóstico de TDAH se establece de forma temprana –alrededor de los 6 años–, las manifestaciones persisten a largo plazo, presentando trastornos de conducta y en ocasiones abuso de drogas psicoactivas; la persistencia de los síntomas en la adolescencia es un factor de riesgo para la adquisición de conductas delictivas y antisociales. En cuanto a la epilepsia, también se ha relacionado con trastornos de conducta, particularmente los casos de epilepsia del lóbulo temporal. Desde el punto de vista genético existen algunas anomalías cromosómicas que se asocian a conductas agresivas, como son el síndrome XXY y el síndrome del cromosoma X frágil, entre otros.

La mayoría de los individuos normales adquieren autocontrol, previsión, juicio de la situación y conciencia social con la maduración; sin embargo, la asociación con disfunciones neurológicas, como las anteriormente citadas, suponen un factor de riesgo para la instauración definitiva de estas conductas y su evolución a conductas antisociales y violentas en la edad adulta. Aquí radica la importancia de la detección precoz y abordaje terapéutico, tanto

Recibido: 27.04.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 09.05.01.

^a Servicio de Neuropediatría. Hospital Infantil La Fe. ^b Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP). ^c Psicóloga. Valencia, España.

Correspondencia: Dra. Amparo Morant Gimeno. Servicio de Neuropediatría. Hospital La Fe. Avda. de Campanar, 21. E-46009 Valencia. E-mail: med012418@nacom.es

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

psicopedagógico como farmacológico, para controlar este tipo de conductas disruptivas, cada vez más frecuentes en la infancia, sobre todo entre la población infantil sesgada, que se atiende en las consultas de neuropsiquiatría.

Cuando se precisa un tratamiento farmacológico para los problemas de conducta en general, los fármacos más empleados son los neurolepticos. La clasificación de estos fármacos se basa especialmente en sus características estructurales; pero también podemos dividirlos en clásicos o típicos, como el haloperidol, la tioridacina o la clorpromacina, entre otros, y atípicos, como la risperidona, olanzapina o clozapina. Los neurolepticos en general actúan bloqueando a los receptores dopaminérgicos D2 (mesosortales y mesolímbicos), proporcionando una acción preferentemente antipsicótica sobre el síndrome esquizofrénico. Pero cuando se administran a personas no psicóticas producen el llamado síndrome neuroleptico: aparece una quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva; la persona se muestra tranquila y sosegada, con una menor reactividad ante los estímulos. El bloqueo de los receptores D2 en la sustancia negra produce los efectos adversos extrapiramidales consistentes en: distonías agudas, temblor, sialorrea, acatisia y discinesias de retirada y/o tardías. Otros efectos adversos derivan del bloqueo de otros receptores y son: sedación, estreñimiento, aumento de peso, alteraciones de la función hepática, discrasias sanguíneas e, incluso, el síndrome neuroleptico maligno [8,9]. En el caso de los niños cobra mayor relevancia el retraso psicomotor y la aparición de sintomatología extrapiramidal, porque son pacientes que van a requerir tratamiento durante largos períodos [10]. Todos estos efectos secundarios se presentan con mucha menor frecuencia en el caso de los neurolepticos atípicos.

La risperidona es un nuevo fármaco neuroleptico atípico perteneciente a la familia de los benzixoxazoles, que se introdujo en el mercado a finales del 1993. Desde el punto de vista farmacocinético presenta una biodisponibilidad entre el 75 y 90%, alcanzando su pico de concentración entre 1-2 horas después de la administración. Se une mucho a las proteínas plasmáticas (88%) y es muy liposoluble. Su vida media es de 3 horas, metabolizándose a 9-hidroxi-risperidona, que es tan activa como la risperidona y que posee una vida media de unas 20 horas [11].

La risperidona muestra un antagonismo preferente sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, junto con un bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2, así como con efectos moderados sobre los receptores alfa1-adrenérgicos y leves sobre los alfa2-adrenérgicos y los H1 de la histamina. Así, su mecanismo de acción viene condicionado sobre todo por su antagonismo por los receptores 5HT₂ de la corteza frontal y D2 localizados sobre todo en la vía mesolímbica más que en la vía nigroestriada, disminuyendo la agresividad, la impulsividad, la hostilidad con ansiedad, la agitación, las estereotipias y provocando escasos efectos extrapiramidales [12].

Como efectos secundarios destacan la somnolencia, por acción sobre los receptores D2, alfa1 y H1; galactorrea, por acción anti-D2; hipotensión ortostática y taquicardia, por el bloqueo de los receptores alfa1, e hipotensión e incremento del apetito, por el bloqueo de los receptores H1 [12,13].

Existen pocos datos sobre el empleo de la risperidona en los niños y éstos se derivan de ensayos terapéuticos abiertos. Se ha empleado en casos de esquizofrenia, trastorno por tics, trastornos generalizados del desarrollo (TGD), TDAH, trastornos del humor, trastorno de conducta, trastorno obsesivo-compulsivo y retraso mental (RM) [10,14]. Las dosis en los niños todavía no están completamente establecidas, y varían, según los estudios, entre 0,5 y 10 mg/día, con seguimiento entre 4 semanas y 15 meses [10].

Tabla I. Risperidona en niños. Pauta de administración.

Dosis inicial	0,02 mg/kg/día	
Dosis máxima	0,05 mg/kg/día	
Inicio 1.ª semana	0,25 mg/día	
Incrementos	0,25 mg/semana	
Dosis estables	< 30 kg	0,5-1 mg/día
	30-50 kg	1-1,5 mg/día
	> 50 kg	2-3 mg/día

Los efectos adversos más frecuentemente encontrados en los niños son el aumento de peso (efecto anti-H1) y la sedación (efecto anti-D2, alfa1 y H1), ya que con dosis menores de 8 mg/día –que son las que generalmente se emplean en los niños– no aparecen los efectos extrapiramidales, tan frecuentes con los neurolepticos clásicos [10].

La justificación del empleo de la risperidona para el tratamiento de los problemas del comportamiento en los niños viene condicionada por: 1. Existir una incidencia creciente de los problemas en el comportamiento en la consulta de Neuropsiquiatría, y 2. La aparición de efectos adversos importantes con los neurolepticos clásicos. Así, los objetivos del presente estudio son: valorar el empleo de la risperidona en niños con problemas graves de comportamiento, indicar qué tipo de pacientes se verían más favorecidos por este tratamiento y conocer qué efectos adversos serían los que con mayor frecuencia nos podríamos encontrar.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

El 1 de junio de 1999 se inició el empleo de la risperidona en el Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP) para el tratamiento de los niños con problemas graves de comportamiento.

Se incluyeron en el estudio todos los niños menores de 15 años que presentaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico clínico de trastorno del comportamiento, independientemente de otros diagnósticos, definido desde el punto de vista práctico, como niños inmanejables en varios ámbitos de su vida social.
2. Ausencia de mejoría clínica con otros tratamientos farmacológicos más específicos (según el diagnóstico). Sólo se emplearon de manera inicial si la gravedad de los síntomas lo requería.
3. Ausencia de antecedentes de hipersensibilidad a la risperidona o alguna otra condición que contraindicara el empleo de este fármaco.

Métodos

Se confeccionó un cuaderno para cada niño, que constó de cuatro grandes apartados. El primero o identificación se cumplimentó con los datos demográficos básicos. En el segundo o historia clínica se resumió el motivo de consulta inicial, es decir, el motivo por el que los padres acudieron por primera vez a la consulta con el niño, la exploración neurológica, los resultados del electroencefalograma (EEG) y de las técnicas de neuroimagen, si las hubiere, el diagnóstico, todos los tratamientos farmacológicos que había llevado el niño previamente y el tratamiento farmacológico actual. En el tercer apartado o visita basal se indicó la fecha de inicio del tratamiento con risperidona, la edad, el peso y la talla, y la existencia o no de otros tratamientos farmacológicos concomitantes. En el cuarto apartado se hizo constar la evolución, con la previsión de controlar a cada niño, como mínimo, a los 3, 6, 12 y 18 meses tras la instauración del tratamiento. En cada visita se valoró: el peso y la talla, la existencia o no de efectos adversos, la opinión de los padres y del examinador y la dosis actualizada de risperidona.

La pauta de tratamiento que se empleó fue la que se muestra en la tabla I. El tratamiento se inició en todos los casos con una dosis nocturna de 0,25 mg,

Tabla II. Risperidona en niños. Resultados: diagnóstico y cociente intelectual (CI).

Casos	Diagnóstico	CI
1	RM moderado + TDAH hiperactivo-impulsivo	55
2	TDAH combinado + Trastorno negativista desafiante	80
3	Trastorno de la Tourette + TDAH hiperactivo-impulsivo + Trastorno negativista desafiante	88
4	Trastorno de Asperger + TDAH combinado	-
5	TDAH combinado + Trastorno negativista desafiante	-
6	Trastorno de la Tourette + TDAH combinado	86
7	Síndrome del cromosoma X frágil + RM leve + Trastorno de comportamiento perturbador no especificado	65
8	Síndrome de Rubinstein-Taybi + RM grave + Trastorno de comportamiento perturbador no especificado	-
9	Esclerosis tuberosa + Epilepsia generalizada secundaria + RM grave + Trastorno de comportamiento perturbador no especificado	-
10	Trastorno autista + Epilepsia generalizada secundaria + RM grave + Trastorno de comportamiento perturbador no especificado	-
11	TDAH combinado + Trastorno de comportamiento perturbador no especificado	-
12	RM grave + Trastorno de comportamiento perturbador no especificado	-
13	RM leve + TDAH con déficit de atención	65
14	Trastorno de Tourette + TDAH combinado + Trastorno de comportamiento perturbador no especificado	121
15	TDAH combinado + Trastorno negativista desafiante	95
16	Trastorno de Tourette + RM leve + Trastorno de comportamiento perturbador no especificado	70

incrementándose progresivamente a razón de 0,25 mg a la semana, hasta alcanzar los efectos deseados con la menor dosis posible, siempre teniendo en cuenta las dosis máximas [15]. Se prefirió administrar sólo dos dosis, siendo la nocturna mayor o igual a la diurna, con el fin de mejorar el sueño y evitar la somnolencia diurna como un posible efecto secundario. Se empleó generalmente la presentación en solución por su mejor administración en los niños, aunque en los más mayores se emplearon los comprimidos de 1 o 3 mg. Para el control del peso se utilizó el índice de Quetelet (peso en kg/talla en m²) o índice de masa corporal (IMC) y las curvas de porcentajes del IMC correspondientes según el sexo y edad [16]. Empleamos el IMC porque tratándose de niños no se puede hablar exclusivamente de incremento de peso, porque éste no es estable, ya que varía en función de la talla para cada edad, a diferencia de los adultos. Se consideró que no se produjo incremento del IMC cuando éste varío menos de una desviación estándar, se consideró un incremento del IMC leve cuando aumentó hasta 1 desviación estándar, el incremento fue moderado cuando el IMC aumento hasta 2 desviaciones estándar y agudo cuando aumentó más de 2 desviaciones estándar.

RESULTADOS

Desde el 1 de junio de 1999 hasta el 30 de noviembre de 2000 se incluyeron un total de 16 pacientes, todos ellos del sexo masculino. La edad al inicio del tratamiento osciló entre los 7 años y 3 meses y los 14 años y 6 meses, con una edad media de 12 años.

El motivo de consulta inicial más frecuente, según los padres, fue la

Tabla III. Risperidona en niños. Resultados: mediación para el comportamiento previa a la risperidona.

Tipo de fármaco	Fármaco	N.º de casos
Neurolépticos	Tiapride (Tiaprizal®)	9
	Tioridazina (Meleril®)	5
	Haloperidol (Haloperidol®)	4
	Risperidona (Risperdal®)	2
	Clorpromazina (Largactil®)	1
Psicoestimulantes	Metilfenidato (Rubifen®)	9
Fármacos antiepilepticos	Carbamacepina (Tegretol®)	4
	Valproato sódico (Depakine®)	1
Benzodiazepinas	Alprazolam (Trankimazin®)	1
	Clordiazepóxido (Huberplex®)	1
	Diacepam (Valium®)	1
	Loracepam (Orfidal®)	1
Ansiolíticos	Cloracepato dipotásico (Tranxilium®)	4
Nootropos	Piracetam (Ciclofalina®, Nootropil®)	3
	Citicolina (Somazina®)	1
Anticolinérgicos	Biperideno (Akineton®)	3
Antidepresivos	Clorhidrato de imipramina (Tofranil®)	2

hiperactividad con siete casos, seguido por los problemas en la conducta con cinco casos, en tres ocasiones consultaron por retraso psicomotor y sólo en un caso por tics.

La exploración neurológica se consideró normal sólo en tres de los 16 niños. Encontramos un déficit cognitivo considerable en siete, a pesar de la ausencia de focalidad neurológica. En cuatro de ellos se puso de manifiesto una incoordinación motora, de los cuales dos presentaron tics. Otros dos niños mostraron tics sin focalidad neurológica.

El estudio EEG no mostró alteraciones de interés en siete niños, apareció una disritmia de tendencia paroxística en seis niños y fue patológico en tres: una focalidad frontotemporal izquierda en el niño con trastorno de Asperger y paroxismos multifocales en los niños con trastorno autista y con esclerosis tuberosa.

Se contó con pruebas de neuroimagen en 10 casos, siendo normales en ocho y patológicas en dos: apareció una megalencefalia con dilatación ventricular en la resonancia magnética craneal del niño afecto de un síndrome de cromosoma X frágil, y múltiples calcificaciones periventriculares en la tomografía axial computadorizada craneal del niño con esclerosis tuberosa.

Los diagnósticos de los 16 pacientes aparecen reflejados en la tabla II, observándose también el cociente intelectual (CI) de los niños en los que fue posible su obtención. Para el enunciado de los diagnósticos se han tomado las definiciones del DSM-IV [17].

Todos los niños habían llevado previamente tratamiento farmacológico por sus problemas de conducta, en número que oscilaba entre uno y cinco fármacos, con una media de 3,2 fármacos por paciente, tal y como se muestra en la tabla III. Los fármacos más empleados fueron los neurolépticos, seguidos de los psicoestimulantes, que corresponden a los dos grupos de fármacos que más se emplean para el tratamiento de los trastornos de la conducta en los niños. En dos casos se había empleado previamente la risperidona con una pauta diferente de la del presente estudio, por lo que se decidió volverla a emplear con la mencionada, ya que se retiró por aparición de efectos adversos de somnolencia excesiva y no por falta de eficacia.

En el momento de la introducción de la risperidona todos los niños salvo dos tomaban algún fármaco para los problemas de comportamiento. Un

paciente tomaba tres fármacos, seis pacientes tomaban dos y siete pacientes sólo uno. Los más empleados fueron los neurolepticos (ocho casos) seguidos del metilfenidato (seis), las benzodiazepinas (tres), los anticolinérgicos (dos), los nootropos (dos) y los antidepresivos en un caso. Hay que destacar que los dos pacientes epilépticos tomaban además tres fármacos para el control de sus crisis.

En cuanto a la evolución se perdieron dos casos: el primero de ellos dejó de acudir a la consulta y no fue posible contactar con la familia (caso 14); el otro paciente (caso 4) suspendió el tratamiento por decisión familiar, al parecer por empeoramiento de los síntomas, según refieren, puesto que al no haber evaluado clínicamente al niño no tenemos constancia de ello; por ello, sólo hablaremos de los 14 pacientes restantes que acudieron a las visitas previstas, quedando algunas de ellas pendientes de realizar debido a su introducción tardía en el estudio. Cuatro pacientes alcanzaron los 18 meses de seguimiento, dos pacientes los 12 meses, cinco niños los 6 meses y tres niños los 3 meses.

Se inició el tratamiento con risperidona según se muestra en la tabla I, oscilando la dosis en el momento de la última valoración de cada niño entre 0,75 y 3 mg al día (media de 1,6 mg/día), o entre 0,01 y 0,05 mg/kg/día (media de 0,03 mg/kg/día) (Tabla IV).

La risperidona se empleó como fármaco único para el control del comportamiento en ocho casos, junto con benzodiazepinas en tres casos y junto con antidepresivos en un caso. En los niños epilépticos se empleó, junto con valproato sódico, vigabatrina y clonacepam en uno de ellos, y en el otro con valproato sódico, lamotrigina y topiramato. En ningún caso se observó interacción medicamentosa alguna. La administración de la risperidona permitió la reducción del número de fármacos empleados, por los problemas de comportamiento en dos de los niños (Tabla V).

La valoración de la sintomatología de los 14 niños se realizó mediante recogida de datos a los padres durante la visita (Tabla IV). Se valoraron los síntomas de la conducta en cada caso en particular, dependiendo de los problemas individuales de cada niño. La evolución se consideró favorable en 10 casos, con una llamativa mejoría en la relación social. En cuatro casos no se apreció mejoría evidente, por lo que se retiró el tratamiento en un caso, quedando los otros tres pendiente de su seguimiento y ajuste de dosis según evolución. El caso número 4 presentó un empeoramiento, por lo que la familia le quitó el tratamiento.

Se retiró la risperidona en tres casos: uno por no apreciar la familia mejoría de la sintomatología (caso 11); otro por hiperfagia y aumento excesivo de peso (caso 15); y otro caso por aparición de crisis de ausencias en un niño que no había tenido crisis previamente (caso 13). En los casos 13 y 15 la evolución era favorable hasta la aparición de los efectos adversos.

En cuanto a la evolución de los niños que habían tomado risperidona con anterioridad, ésta no se pudo valorar en el caso número 14, y en el caso 11 se consideró sin cambios significativos, sin haberse apreciado los efectos adversos que sí presentó el niño la primera vez que le habían administrado este fármaco.

El efecto adverso más frecuentemente observado fue el incremento de peso, valorado por nosotros como el incremento del IMC, ya que éste aumentó en 10 de los 14 pacientes. El IMC sufrió un incremento leve en cinco

Tabla IV. Risperidona en niños. Resultados: última valoración, dosis en la última valoración, evolución clínica.

Casos	Última valoración	Dosis risperidona	Evolución	Evolución clínica
1	18 meses	1 mg/día 0,04 mg/kg/día	+	Relación social: mejor. Atención: mejor
2	18 meses	1 mg/día 0,03 mg/kg/día	=	Relación social: igual. Rabietas: mejor. Agresividad: igual
3	18 meses	2,5 mg/día 0,05 mg/kg/día	+	Relación social: mejor. Agresividad: menor. Tics: mejor. Enuresis: desaparición
4	-	-	-	-
5	12 meses	2 mg/día 0,02 mg/kg/día	+	Relación social: mejor. Conducta desafiante: mejor
6	18 meses	1 mg/día 0,01 mg/kg/día	+	Inquietud: menor. Tics: asintomático
7	12 meses	3 mg/día 0,03 mg/kg/día	=	Rabietas: mejor. Agresividad: igual
8	6 meses	2,5 mg/día 0,05 mg/kg/día	+	Relación social: mejor. Inquietud: menor. Estereotipias: igual. Obsesiones: igual
9	6 meses	1,5 mg/día 0,04 mg/kg/día	+	Relación social: mejor. Inquietud: menor. Atención: mejor. Lenguaje: mejor
10	6 meses	0,75 mg/día 0,02 mg/kg/día	=	Relación social: igual. Inquietud: igual. Estereotipias: igual
11	6 meses	1,5 mg/día 0,04 mg/kg/día	=	Relación social: igual. Inquietud: igual. Atención: igual
12	3 meses	1,5 mg/día 0,05 mg/kg/día	+	Relación social: mejor. Inquietud: menor. Atención: mejor. Agresividad: mejor. Enuresis y encopresis: desaparición durante el día
13	6 meses	0,75 mg/día 0,03 mg/kg/día	+	Inquietud: menor
14	-	-	-	-
15	3 meses	2 mg/día 0,03 mg/kg/día	+	Inquietud: menor. Atención: mejor
16	3 meses	1,5 mg/día 0,03 mg/kg/día	+	Inquietud: menor. Tics: mejoría

pacientes, moderado en tres y agudo en dos. Este incremento del IMC se produjo sobre todo inicialmente, en los 3 primeros meses de tratamiento; posteriormente fue más leve, apreciándose un menor incremento posterior en algunos de los casos, sin que se haya observado relación del incremento del IMC con un mayor o menor IMC previo o con la edad del paciente (Tabla VI). Dos niños presentaron somnolencia inicial y otro niño un incremento del babeo habitual, sin que fuera necesario disminuir la dosis ni interrumpir el tratamiento en ninguno de estos tres casos. En otro niño aparecieron crisis de ausencias.

DISCUSIÓN

La risperidona, uno de los nuevos fármacos antipsicóticos de la

Tabla V. Risperidona en niños. Resultados: medicación previa para el comportamiento, en la visita basal y concomitante con la risperidona.

Casos	Medicación previa para el comportamiento	Medicación en la visita basal	Medicación concomitante con la risperidona
1	Metilfenidato, tioridazina, tiapride, carbamacepina	Tioridazina	Risperidona
2	Metilfenidato, clorhidrato de imipramina	Metilfenidato + clorhidrato de imipramina	Risperidona + clorhidrato de imipramina
3	Tiapride, carbamacepina, diacepam, clorhidrato de imipramina, cloracepato dipotásico	Tiapride + cloracepato dipotásico	Risperidona + cloracepato dipotásico
4	Metilfenidato, haloperidol, carbamacepina, loracepam, biperideno	Haloperidol + biperideno	Risperidona (no contabilizado)
5	Metilfenidato, carbamacepina, piracetam	Metilfenidato	Risperidona
6	Metilfenidato, haloperidol, tiapride, biperideno	Metilfenidato	Risperidona
7	Tiapride, citicolina	Tiapride + citicolina	Risperidona + clordiacepóxido
8	Metilfenidato, tioridazina, tiapride, piracetam	Tiapride	Risperidona
9	Haloperidol, tioridazina, cloracepato dipotásico, biperideno	Haloperidol + biperideno + valproato sódico + vigabatrina + clonacepam	Risperidona + valproato sódico + vigabatrina + clonacepam
10	Tioridazina, clorpromazina, tiapride, clordiacepóxido, cloracepato dipotásico	-	Risperidona + valproato sódico + lamotrigina + topiramato
11	Metilfenidato, tioridazina, risperidona	Metilfenidato	Risperidona
12	Metilfenidato	-	Risperidona
13	Tiapride	Tiapride	Risperidona
14	Tiapride, risperidona	Metilfenidato	Risperidona (no contabilizado)
15	Haloperidol, tiapride, cloracepato dipotásico	Haloperidol + cloracepato dipotásico	Risperidona + cloracepato dipotásico
16	Metilfenidato, alprazolam, piracetam	Metilfenidato + piracetam	Risperidona

Tabla VI. Risperidona en niños. Resultados: incremento del índice de masa corporal (IMC).

Incremento del IMC medido en desviaciones estándar	N.º de casos
=	3
+0,5	1
+1	4
+1,5	3
+2	2
+2,5	1
+5	2

familia de los neurolépticos atípicos, presenta muchos menos efectos secundarios que los neurolépticos clásicos. Su empleo en los niños todavía no está completamente establecido, pero se han realizado varios estudios en niños afectados de esquizofrenia, TGD, TDAH y trastorno de Tourette, entre otros [10]. En general son estudios de tipo abierto, que incluyen tanto a niños como adultos, con escaso número de niños y agrupados según patologías. En el presente estudio no hemos incluido a ningún niño por el diagnóstico que presentaba, sino por su sintomatología de problemas de comportamiento, que en todos los casos era entre moderada y grave; los niños debían ser considerados en su ambiente familiar y escolar como niños inmanejables.

Dado el escaso número de pacientes que componen la muestra de este estudio no podemos extraer conclusiones extensas al respecto, pero sí podemos hacernos una idea del perfil de niños de la consulta de neuropediatría que pueden beneficiarse de este tipo de tratamiento; asimismo, sirve de referencia de las dosis empleadas y que resultan eficaces y documenta sobre los efectos adversos que nos podemos encontrar.

Destacamos que todos los pacientes incluidos son del sexo masculino, hecho que corrobora que este tipo de trastorno es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. La edad de inicio del tratamiento osciló entre los 7 y los 14 años, con una edad media de 12 años, edad que podría considerarse el inicio de la adolescencia, que siempre suele asociarse a un agravamiento del comportamiento en los niños [18].

Las dosis de risperidona en el niño no están establecidas universalmente. Se acostumbra a emplear dosis mucho más bajas que en los adultos, ya que suelen ser suficientemente eficaces y así se evitan sobre todo los efectos secundarios extrapiramidales. Nosotros hemos empleado dosis bajas, entre 0,01 y 0,05 mg/kg/día (mediana de 0,03 mg/kg/día), dosis que ya establecimos en un estudio previo que incluía niños y adolescentes [15]. En ningún caso hemos utilizado dosis superiores a 3 mg/día, aunque hay estudios en niños que sí que las emplean, con la consiguiente aparición de efectos extrapiramidales [19,20].

Teniendo en cuenta otros estudios realizados con la risperidona en niños, los diagnósticos de los 14 casos se podrían agrupar de la siguiente manera: dos TGD (trastorno autista y trastorno de Asperger), cuatro casos de trastorno de Tourette con TDAH, cua-

tro casos de TDAH (tres con trastorno negativista desafiante y uno con trastorno del comportamiento perturbador no especificado) y cuatro casos de niños con retraso mental, con trastorno del comportamiento perturbador no especificado.

Los estudios realizados en niños afectos de TGD son escasos, con poco número de pacientes y generalmente de tipo abierto. Su empleo no se debe justificar únicamente por el hecho de tener un diagnóstico de este tipo, sino por la sintomatología acompañante de problemas de comportamiento que puede llegar a ser muy relevante, sobre todo si existe además RM asociado. Las dosis empleadas oscilan entre 0,5 y 3 mg/día, apreciándose como efectos adversos más frecuentes con estas dosis la sedación y la ganancia de peso. Suele mejorar la inquietud, la ansiedad y, en conjunto, su relación social, siempre teniendo en cuenta las dificultades para valorar todos estos parámetros en estos niños [21-28].

En nuestro estudio sólo hemos utilizado la risperidona en dos niños afectos de TGD (casos 4 y 10) que, a su vez, presentaban problemas graves de comportamiento; uno de ellos, el niño con síndrome de Asperger, no ha cumplimentado el estudio, ya que los padres decidieron retirar el tratamiento sin consultar previamente, ante un empeoramiento del niño que nosotros no valoramos. En el niño con el trastorno autista no se ha apreciado mejoría significativa en cuanto a su comportamiento, aunque al tratarse de un niño con un RM importante y una epilepsia refractaria los tratamientos de este tipo siempre resultan menos eficaces; queda pendiente de su evolución y ajuste de dosis, ya que no se ha presentado ningún efecto adverso, ni siquiera incremento de peso, ni tampoco un incremento en las crisis epilépticas que habitualmente presenta este paciente.

En cuanto al empleo de la risperidona en pacientes con tics, existen dos estudios en niños que habría que comentar. El estudio de Bruun y Budman [29] incluye 38 pacientes, de los cuales 13 son niños, empleando dosis entre 0,5 y 9 mg/día, y observando una mejoría de los tics en 22 de 30 casos; hay que tener en cuenta que tuvieron que abandonar el tratamiento ocho pacientes por efectos adversos, seis de ellos de tipo extrapiramidal. No podemos realizar comparaciones, ya que se desconoce la edad de los niños y las dosis empleadas en ellos, que posiblemente serían mucho más elevadas que las nuestras, teniendo en cuenta los efectos adversos observados. Lombroso et al [30] realizan un estudio abierto en el que incluyen a seis niños y un adolescente con trastorno de tics. La dosis de risperidona osciló entre 1 y 2,5 mg/día en los seis niños, apreciándose mejoría en todos los casos, así como un incremento significativo de peso en todos ellos; esto no condicionó la retirada del fármaco, ya que la evolución de los tics fue favorable.

Cuatro pacientes nuestros presentaron un trastorno de Tourette (casos 3, 6, 14 y 16). Los tres pacientes evaluados se trataron con dosis de risperidona entre 1 y 2,5 mg/kg/día, apreciándose la desaparición de los tics en un caso y una mejoría de los mismos, con una reducción mayor del 50%, en los otros dos. Hay que tener en cuenta que no se incluyeron estos niños en el estudio por el trastorno de Tourette sino por sus problemas de comportamiento con o sin TDAH, y que mejoraron con la risperidona; posiblemente, si se hubiera tratado de eliminar los tics, las dosis de risperidona hubieran tenido que ser superiores.

La risperidona también se ha empleado para el tratamiento del TDAH [31] en combinación con el metilfenidato, apreciándose una reducción significativa en la agresividad, una desaparición de los trastornos del pensamiento y una normalización del sueño y del apetito, con dosis entre 0,5 y 3 mg/día.

Nosotros hemos empleado la risperidona en cuatro niños con

TDAH (casos 2, 5, 11 y 15), siempre y cuando no hubieran respondido previamente al tratamiento con metilfenidato, que es el fármaco específico para este tipo de problema. La falta de respuesta al metilfenidato podría estar condicionada por la comorbilidad que presentaron estos cuatro pacientes, ya que tres asociaban un trastorno negativista desafiante y el otro un trastorno del comportamiento perturbador no especificado. El metilfenidato en este tipo de niños suele ser insuficiente ya que sólo se emplea mientras el niño acude al colegio, quedando en el ámbito extraescolar sin la influencia de la medicación, con lo que persisten los problemas del comportamiento. Las dosis empleadas oscilaron entre 1 y 2 mg/día, apreciándose una evolución sin cambios en dos casos y una mejoría en cuanto a la relación social, la inquietud, la atención y a la conducta desafiante en los otros dos.

Un cuarto grupo estaría compuesto por niños que presentan distintas enfermedades o síndromes junto con RM leve a grave y con problemas relevantes en el comportamiento, entre los que destaca una gran inquietud psicomotora [32]. No existen estudios del empleo de la risperidona en niños con RM y problemas de comportamiento y sólo el de Simeon et al [33] incluye a una niña de 13 años con esta sintomatología, en la que encuentra mejoría con una dosis de 0,05 mg/kg/día junto con psicoestimulantes, durante una evolución de 10 meses.

En nuestro estudio los pacientes con este tipo de problemática supusieron un total de seis casos (casos 1, 7, 8, 9, 12 y 13). La dosis de risperidona osciló entre 0,75 y 3 mg/día (0,04 mg/kg/día), apreciándose una evolución favorable en todos los niños, excepto en un paciente, en el que no se produjeron cambios. La familia apreció sobre todo una mejor relación social de los niños, una menor inquietud con mejor atención y menor agresividad. En un caso mejoró el lenguaje y en otro caso desapareció la enuresis y la encopresis que presentaba durante el día. En el niño afecto de esclerosis tuberosa no se produjo ningún efecto secundario en relación con su epilepsia, que se considera controlada en la actualidad, ya que lleva más de cuatro años sin crisis. Posiblemente éste haya sido el grupo en conjunto que más se ha beneficiado del tratamiento con la risperidona ya que, debido a la complejidad de la sintomatología, eran niños que habían llevado o llevaban varios tratamientos farmacológicos para el control del comportamiento; al sustituir otros fármacos por la risperidona mejoraron, y sufrieron un menor número de efectos adversos, salvo el aumento de peso.

El efecto secundario más frecuentemente encontrado en nuestros pacientes fue el incremento de peso, al igual que en otros estudios en los que la risperidona se administra en dosis bajas [23,24,33]. El incremento de peso en los estudios en los que se cuantifica lo hacen en números absolutos, hecho que puede llevar a error, pues en los niños el peso va en función de la talla y también de la edad. Por este motivo hemos empleado el IMC y las tablas de porcentajes para el mismo, considerando que, de los 14 niños, 10 sufrieron un incremento de leve a severo del IMC. El aumento de peso fue bien tolerado por las familias siempre y cuando se apreciara una mejoría en el comportamiento del niño, pero en uno de los casos con incremento agudo del IMC nos vimos obligados a retirar la risperidona por presión familiar, a pesar de que la evolución del comportamiento del niño se consideró favorable hasta ese momento. Pensamos que este efecto secundario, observado ya con dosis bajas, puede ser uno de los problemas que ocasione la retirada del tratamiento en este tipo de niños ya que, debido a sus problemas, muchos tienen ansiedad por la comida; en otros en los que ésta puede aparecer duran-

te el tratamiento es difícil de controlar, sobre todo si existe un RM o un trastorno negativista desafiante. Quedaría pendiente de decidir a partir de qué incremento de peso habría que retirar el tratamiento, siempre teniendo en cuenta la evolución del niño y la opinión de la familia al respecto.

La aparición de crisis de ausencias en un niño se consideró un efecto adverso improbable de la risperidona, ya que aunque existe una posibilidad biológica porque los neurolépticos disminuyen el umbral convulsivo, pensamos que existe una explicación más plausible. El motivo es que se trataba de un niño con antecedentes familiares de epilepsia, ya que su hermano mayor, con sus mismos problemas en el comportamiento, inició crisis de ausencia a la misma edad y podía ser previsible esta evolución. Hay que destacar que ninguno de los dos niños epilépticos de la muestra tratados con risperidona mostraron cambios ni en el número ni en las características de sus crisis.

CONCLUSIONES

Pensamos que la risperidona es un buen fármaco para el tratamiento de los problemas del comportamiento moderados/graves en los niños, que suelen responder incluso con dosis bajas, sin que entonces se presenten los efectos secundarios más temidos, que son los de tipo extrapiramidal. Debido al escaso número de pacientes que componen esta muestra, no podemos extraer ninguna conclusión del empleo de la risperidona en los niños afectados de TGD; apreciamos una mejoría considerable en los casos de los niños afectados de trastorno de Tourette e irregular en los casos de TDAH. Los niños afectados de RM con problemas graves de comportamiento son los que más se beneficiaron de este tratamiento. El aumento de peso fue el efecto adverso más frecuentemente observado, hecho no grave pero que podría llegar a condicionar la instauración de este tipo de fármaco, sobre todo en niños ya obesos o con conducta compulsiva hacia la comida.

BIBLIOGRAFÍA

- Pineda D, Puerta IC. Neuropsicología de los comportamientos delinuenciales y violentos en la niñez y en la adolescencia. En Roselli M, Ardila A, Pineda D, Lopera F, eds. Neuropsicología infantil. Medellín: Prensa Creativa; 1997. p. 383-400.
- Lewis M. Self-conscious emotions. *Am Scientist* 1995; 83: 68-78.
- Téllez JE. Neurobiología de la conducta agresiva. En Gaviria M, Téllez JE, eds. Neuropsiquiatría: imágenes del cerebro y la conducta. Bogotá: Fundación Cultural Javeriana; 1995.
- Bustamante J. Neuroanatomía funcional. Bogotá: Celsus; 1994.
- Lueger RJ, Gill K. Frontal lobe cognitive dysfunction in conduct-disordered adolescents. *J Clin Psychol* 1990; 46: 696-706.
- Stoff DM. Reduction of 3H-imipramine binding sites on platelets of conduct-disordered children. *Neuropharmacology* 1987; 1: 56-62.
- Lees A, Tolosa E. Tics. En Jankovic J, Tolosa A, eds. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Bilbao: Eunsa; 1987.
- Díez A. Tratamiento farmacológico del trastorno autista. En Rivière A, Martos J, eds. El tratamiento del autismo. Nuevas perspectivas. Madrid: IMSERSO; 1997. p. 347-430.
- Toren P, Laor N, Weizman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 644-56.
- Aranza JR. Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central 2000. Madrid: Ediciones s/n; 2000.
- Janssen-Cilag. Monografía clínica Risperdal. Madrid: Janssen Pharmaceutica; 1997.
- Fejerman N, Del Val A. Esquemas para el manejo neuropsicofarmacológico. En Fejerman N, Fernández E, eds. Neurología Pediátrica. Madrid: Médica Panamericana; 1997. p. 727-34.
- Baldessarini RJ, Teicher MH. Dosing of antipsychotic agents in pediatric populations. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995; 5: 1-4.
- Morant A, Mulas F. Empleo de la Risperidona en niños y adolescentes: experiencia personal y protocolo de actuación. Club de Neuropediatría de la Comunidad Valenciana: XIII Reunión Científica. Alzira, Valencia; 2000.
- Hernández M, director. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y desarrollo. Madrid.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 1 ed. Barcelona: Masson; 1995.
- Mulas F, Morant A, Roselló B. Retraso Mental. Trastornos del aprendizaje. Síndrome de déficit de atención con hiperactividad. En Nave Publicidad SA, coordinación. Neurología Pediátrica. Majadahonda: Ergón; 2000. p. 347-72.
- Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, Stedje DJ, Gorman J. Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 694-700.
- Quintana H, Keshavan M. Case study: risperidone in children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1292-6.
- Demb HB. Risperidone in young children with pervasive developmental disorders and other developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6: 78-80.
- Fisman S, Steele M. Use of risperidone in pervasive developmental disorders: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6: 177-90.
- Fidling RL, Maxwell K, Witztzer M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 155-9.
- Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord* 1997; 27: 313-23.
- Nicolson R, Awad G, Sloman L. An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 372-6.
- McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Wolkmar FR, Price LH, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 685-93.
- Perry R, Pataki C, Muñoz-Silva DM, Armenteros J, Silva RR. Risperidone in children and adolescents with pervasive developmental disorder: pilot trial and follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7: 167-78.
- Steele MM. The use of risperidone in pervasive developmental disorders. *Child Adolesc Psychopharmacol News* 1997; 2: 6-8.
- Bruun RD, Budman CL. Risperidone as treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 29-31.
- Lombroso PJ, Scahill L, King RA, Lynch KA, Chappell PB, Peterson BS, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1152-467.
- Cosgrove PVF. Risperidone added to methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder; 1996.
- Gómez-Ferrer C, Ruiz MJ, Fernández A. Retraso mental. En Gutiérrez JR, Rey F, coordinadores. Planificación terapéutica de los trastornos psiquiátricos del niño y del adolescente. Madrid: SmithKline Beecham; 2000. p. 183-228.
- Simeon JG, Carrey NJ, Wiggins SM, Milin RP, Hosenbocus SN. Risperidone effects in treatment-resistant adolescents: preliminary case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995; 5: 69-79.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON RISPERIDONA EN NIÑOS CON TRASTORNOS EN EL COMPORTAMIENTO

Resumen. Introducción. Los trastornos del comportamiento en los niños constituyen una patología frecuente en la consulta de neuropediatría. El tratamiento farmacológico se realiza generalmente con los neurolépticos clásicos, que provocan una respuesta irregular y efectos adversos relevantes en cuanto al nivel cognitivo y a síntomas extrapiramidales. Pacientes y métodos. Iniciamos el empleo de la risperidona en niños con problemas graves de comportamiento que

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM RISPERIDONA DE CRIANÇAS COM PERTURBAÇÕES DO COMPORTAMENTO

Resumo. Introdução. As perturbações do comportamento nas crianças são uma patología frequente na consulta de neuropediatria. O tratamento farmacológico realiza-se geralmente com os neurolépticos clássicos, os quais provocam uma resposta irregular e efeitos adversos relevantes quanto ao nível cognitivo e sintomas extrapiramidais. Doentes e métodos. Iniciamos a administração de risperidona em crianças com graves problemas de comportamento, que não tinham respondido

no habían respondido a otros fármacos, y valoramos la evolución clínica y los efectos secundarios. Resultados. Se trataron un total de 16 pacientes entre los 7 y 14 años de edad con los diagnósticos de: trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), retraso mental (RM) con trastorno del comportamiento perturbador no especificado, trastorno de Gilles de la Tourette con TDAH y trastorno generalizado del desarrollo. Las dosis de risperidona osciló entre 0,01 y 0,05 mg/kg/día. La evolución no se pudo valorar en dos casos, fue positiva en 10 y sin cambios en 4. El grupo de pacientes que más se benefició fue el afecto de RM. El efecto adverso más frecuente fue el incremento de peso. Ningún caso presentó sintomatología extrapiramidal. Conclusión. Consideramos a la risperidona un fármaco seguro para el tratamiento farmacológico de los niños con problemas en su comportamiento. [REV NEUROL 2001; 33: 201-8]

Palabras clave. Niños. Retraso mental. Risperidona. Trastorno del comportamiento. Trastorno del comportamiento perturbador no especificado. Trastorno de déficit de atención con hiperactividad. Trastorno de Gilles de la Tourette. Trastorno generalizado del desarrollo. Trastorno negativista-desafiante.

a outros fármacos, e avaliámos a evolução clínica e os efeitos secundários. Resultados. Foram tratados um total de 16 doentes com idades compreendidas entre os 7 e os 14 anos, com os diagnósticos de: doença de défice atencional com hiperactividade (PDAH), atraso mental (AM) com perturbação do comportamento perturbador não especificado, doença de Gilles de la Tourette com PDAH e perturbação generalizada do desenvolvimento. As doses de risperidona oscilaram entre os 0,01 e 0,05 mg/kg/dia. A evolução não pôde ser avaliada em dois casos, foi positiva em 10 e sem alterações em 4. O grupo de doentes que mais beneficiou foi o afectado por RM. O efeito adverso mais frequente foi o aumento de peso. Nenhum caso apresentou sintomatologia extrapiramidal. Conclusão. Consideramos a risperidona um fármaco seguro para o tratamento farmacológico das crianças com problemas de comportamento. [REV NEUROL 2001; 33: 201-8]

Palavras chave. Crianças. Doença de Gilles de la Tourette. Perturbação do comportamento. Perturbação do comportamento perturbador não especificado. Perturbação do défice atencional com hiperactividade. Perturbação generalizada do desenvolvimento. Perturbação negativista-desafiante. Risperidona.