

Recomendaciones Farmacoterapéuticas en Salud Mental

1. Introducción

- Descripción
- Epidemiología
- Criterios diagnósticos y subcategorías
- Presentación clínica y curso

2. Tratamiento. Recomendaciones basadas en la evidencia

2.I. Abordaje terapéutico

2.II. Tratamiento farmacológico

- Antipsicóticos
 - Risperidona
 - Olanzapina
- Metilfenidato
- Atomoxetina
- Melatonina
- Secretina
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
- Venlafaxina
- Divalproex
- Valproico
- Levetiracetam
- Ciproheptadina y haloperidol
- Terapia complementaria y alternativa

Puntos clave

Fichas de fármacos

Autores.

Bibliografía.

Metodología de la búsqueda.

Trastornos generalizados del desarrollo en niños y adolescentes

1. INTRODUCCIÓN

DESCRIPCIÓN

Los Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD) se caracterizan por una perturbación grave y generalizada de varias áreas del desarrollo: habilidades para la interacción social y la comunicación y la presencia de comportamientos, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados. Constituyen uno de los trastornos mentales más graves que podemos encontrar en la niñez. La nomenclatura utilizada de forma más generalizada en la actualidad es la de Trastornos del Espectro Autista (TEA).

Es un trastorno psiquiátrico de diagnóstico en la infancia. En contraste con otros trastornos, y aunque se mantiene toda la vida, es más esperable un progreso de la conducta y el aprendizaje que una evolución hacia el deterioro progresivo.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia actual del TGD en Europa y Estados Unidos es del 6 por 1000. Estas cifras implican un aumento de 10 veces sobre los estudios de hace 50 años, los cuales reflejaban principalmente sólo el trastorno autista, mientras que los nuevos estudios incluyen Síndrome de Asperger y Trastorno Generalizado del Desarrollo no especificado (TGD-NOS). La prevalencia del TGD está muy unida a la historia de los cambios en los criterios y categorías diagnósticas¹.

En la distribución por sexos, y a pesar de los cambios de las prevalencias del trastorno en las últimas décadas, se mantiene una frecuencia 3 a 5 veces mayor en niños que niñas, siendo el cuadro más grave en éstas¹.

Los TGD son trastornos de herencia compleja ya que afectan a múltiples genes y demuestran una gran variación fenotípica².

La mayoría de los TGD son idiopáticos. Menos del 10% presenta un síndrome o trastorno médico identificable asociado (alteraciones cromosómicas, trastornos metabólicos, enfermedades neurocutáneas...)³.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y SUBCATEGORÍAS

Existen ciertas diferencias en las subcategorías de las Clasificaciones de la American Psychiatric Association (DSM IV-TR)⁴ y de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10)⁵ pero podemos considerar que la propuesta de criterios diagnósticos es prácticamente idéntica.

Dado que la mayoría de los estudios revisados en relación a los tratamientos farmacológicos utilizan como marco de referencia la Clasificación Americana de Trastornos mentales, reflejaremos sus criterios diagnósticos.

La DSM IV-TR diferencia 5 subtipos:

- Trastorno Autista.
- Trastorno Desintegrativo Infantil.
- Trastorno de Asperger.
- Trastorno Generalizado del Desarrollo No Especificado (TGD-NOS).
- Trastorno de Rett.

Tabla I: Criterios DSM IV-TR para el diagnóstico de Trastorno Autista

A. Un total de seis o más ítems de los apartados 1, 2 y 3 con, por lo menos, dos del apartado 1 y uno de los apartados 2 y 3:

1. Alteración cualitativa de la interacción social manifestada, al menos, por dos de las siguientes características:
 - Importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales, como el contacto ocular, la expresión facial, las posturas corporales y los gestos reguladores de la interacción social.
 - Incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros adecuada al nivel de desarrollo.
 - Ausencia de la tendencia espontánea a compartir con otras personas disfrutes, intereses y objetivos.
 - Falta de reciprocidad social o emocional.
2. Alteración cualitativa de la comunicación manifestada al menos por una de las siguientes características:
 - Retraso o ausencia total del desarrollo del lenguaje oral (no acompañado por intentos para compensarlo mediante modos alternativos de comunicación, tales como gestos o mímica).
 - En sujetos con un habla adecuada, alteración importante de la capacidad de iniciar o mantener una conversación con otros.
 - Utilización estereotipada o repetitiva del lenguaje o lenguaje idiosincrásico.
 - Ausencia de juego realista espontáneo, variado o de juego imitativo social propio del nivel de desarrollo.
3. Patrones de comportamientos, intereses y actividades restringido, repetitivo y estereotipados manifestados por lo menos mediante una de las siguientes características:
 - Preocupación absorbente por uno o más patrones estereotipados o restrictivos de interés que resulta anormal, sea en su intensidad, sea en su objetivo.
 - Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos no funcionales.
 - Manierismos motores estereotipados y repetitivos.
 - Preocupación persistente por partes de objetos.

B. Retraso o funcionamiento anormal en, por lo menos, una de las siguientes áreas, que aparece antes de los 3 años de edad: 1) interacción social, 2) lenguaje utilizado en la comunicación social o 3) juego simbólico o imaginativo.

C. El trastorno no se explica mejor por la presencia de un trastorno de Rett o de un trastorno desintegrativo infantil.

Tabla II: Criterios DSM IV-TR para el diagnóstico de Trastorno Desintegrativo Infantil

- A. Desarrollo aparentemente normal durante por lo menos los dos primeros años, con presencia de comunicación verbal y no verbal, relaciones sociales, juego y comportamiento adaptativo apropiados a la edad del sujeto.
- B. Pérdida clínicamente significativa de habilidades previas (antes de los 10 años) en por lo menos dos:
 - Lenguaje receptivo o expresivo.
 - Habilidades sociales o comportamiento adaptativo.
 - Control intestinal y vesical.
 - Juego.
 - Habilidades motoras.
- C. Anormalidades en al menos dos de las siguientes áreas:
 - Alteración cualitativa de la interacción social.
 - Alteraciones cualitativas de la comunicación.
 - Patrones de comportamiento, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados, en los que se incluyen estereotipias motoras.
- D. El trastorno no se explica mejor por la presencia de otro TGD o de esquizofrenia.

Tabla III: Criterios DSM IV-TR para el diagnóstico de Trastorno de Asperger

- A. Alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las siguientes características:
 - Importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales como contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social.
 - Incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros apropiadas al nivel de desarrollo del sujeto.
 - Ausencia de la tendencia espontánea a compartir disfrutes, intereses y objetivos con otras personas.
 - Ausencia de reciprocidad social o emocional.
- B. Patrones de comportamiento, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados, manifestados al menos por una de las siguientes características:

- Preocupación absorbente por uno o más patrones de interés estereotipados y restrictivos que son anormales, sea por su intensidad, sea por su objetivo.
 - Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales.
 - Manierismos motores estereotipados y repetitivos.
 - Preocupación persistente por parte de objetos.
- C. El trastorno causa un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, laboral y otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. No hay retraso general del lenguaje clínicamente significativo.
- E. No hay retraso del desarrollo cognoscitivo ni del desarrollo de habilidades de autoayuda propias de la edad, comportamiento adaptativo (distinto de interacción social) y curiosidad acerca del ambiente durante la infancia.
- F. No criterios de otro TGD o esquizofrenia.

Tabla IV: Criterios DSM IV-TR para el diagnóstico de TGD no especificado

Esta categoría debe utilizarse cuando existe una alteración grave y generalizada del desarrollo de la interacción social recíproca o de las habilidades de comunicación no verbal, o cuando hay comportamientos, intereses y actividades estereotipadas, pero no se cumplen los criterios de un TGD específico, esquizofrenia, trastorno esquizotípico de la personalidad o trastorno de la personalidad por evitación.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CURSO

Los TGD remiten a un conjunto enormemente heterogéneo de pacientes cuyos niveles evolutivos, necesidades terapéuticas y perspectivas vitales son enormemente diferentes.

Uno de los hechos a considerar en la comprensión del TGD, es que dado que se trata de un trastorno que aparece desde las primeras etapas de la vida, y afecta a todo el desarrollo mental y con frecuencia repercute en el desarrollo cognitivo, se suele asociar con el Retraso Mental (RM). Los estudios de prevalencia actuales para TGD y RM conjunta son menores del 50%⁶.

Los comportamientos maladaptativos asociados (hiperactividad, impulsividad, irritabilidad, oposicionismo, agresividad, autolesiones) y las comorbilidades psiquiátricas (ansiedad, trastornos del ánimo, trastornos del sueño, trastornos del pensamiento) deben ser evaluadas y abordadas pues interfieren frecuentemente en la respuesta a los tratamientos educativos y psicológicos realizados⁷.

El TGD es un trastorno crónico. Las características comportamentales cambian a lo largo de la vida. La mayoría de los niños permanecen dentro del espectro en la vida adulta e, independientemente de su funcionamiento intelectual, siguen teniendo dificultades para una vida autónoma, un empleo, y las relaciones sociales así como un mayor riesgo de padecer enfermedades psiquiátricas⁸.

2. TRATAMIENTO. RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

2.I. ABORDAJE TERAPÉUTICO

La valoración de estos pacientes debe tomar en consideración múltiples áreas de funcionamiento (capacidad cognitiva, adaptativa y académica; habilidad social y comunicativa; interacción social con familiares e iguales y adecuación comportamental)⁹.

El tratamiento debe planificarse de forma individualizada incluyendo a padres y familiares, profesores y otros profesionales. Se considerarán tanto los recursos disponibles como las características del paciente que pueden determinar (positiva o negativamente) el impacto de la intervención¹⁰.

Los objetivos primarios del tratamiento son minimizar los rasgos nucleares (problemas de interacción social, déficits de comunicación, conductas o intereses restringidos y repetitivos) y los déficits asociados, maximizar la independencia funcional y la calidad de vida y aliviar el distress familiar.

Las intervenciones educativas, incluyendo las estrategias comportamentales y las terapias sobre habilidades, son las claves del manejo de los TGD. Los tratamientos farmacológicos no constituyen el tratamiento primario. **No existe intervención farmacológica basada en la etiología ni en su curación.** El control de los comportamientos maladaptativos y de las comorbilidades psiquiátricas asociadas constituyen el objetivo principal del manejo farmacológico⁷.

2.II. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento debe ser planificado y realizado por profesionales especializados en el manejo de estos pacientes y, siempre, tras un diagnóstico completo y correcto.

Tras la revisión de la bibliografía seleccionada se ha constatado que en niños con TGD, los ensayos clínicos presentan ciertas limitaciones (muestras pequeñas, tiempo limitado de exposición, la mayoría con diagnóstico del subtipo de autismo, niños en edad escolar y con alteración moderada-grave del comportamiento) por lo que su aplicabilidad está limitada y debemos ser prudentes a la hora de establecer recomendaciones en niños con esta patología.

[La metodología de la búsqueda bibliográfica puede consultarse en la página 15 de este documento.](#)

■ ANTIPSICÓTICOS:

En pacientes con TGD que no responden a terapia de conducta o tratamientos de primera línea, los antipsicóticos atípicos pueden mejorar los síntomas discapacitantes¹¹⁻¹³.

Risperidona

Es el fármaco con el que se han realizado más revisiones sistemáticas y ensayos clínicos y con muestras más amplias.

Risperidona a dosis (de hasta 2 mg al día en niños con un peso máximo de 45 kg y hasta 3,5 mg/día en los que pesan más de 45 kg) puede ser útil en la reducción de la irritabilidad y la agresión, rabietas o autolesiones graves en los niños o jóvenes con trastorno autista¹⁴.

Risperidona mejora los patrones de comportamiento e intereses y actividades, restrictivos, repetitivos y estereotipados, pero no la interacción social ni la comunicación en niños y adolescentes autistas.

Los efectos secundarios más frecuentemente asociados con el fármaco fueron la sedación, inicialmente, y el aumento de peso. La mayoría de los efectos son leves y limitados en el tiempo¹⁵⁻²⁷.

Un estudio multicéntrico en el que se incluyeron varias fases doble ciego y un seguimiento final de 22 meses, realizado en niños con diagnóstico de autismo, mostraba una **elevación de prolactina (PRL) de 2-4 veces sobre el nivel basal durante el tratamiento con risperidona**, si bien este incremento iba disminuyendo con el tiempo. Los pacientes no presentaban ninguna alteración clínica relacionada con esta alteración analítica. No se pueden precisar las consecuencias potenciales de hipogonadismo crónico secundario a niveles altos de PRL durante tiempo prolongado.

Se deben vigilar signos clínicos como galactorrea y amenorrea. Si aparecen estos signos, valorar disminuir la dosis de risperidona²⁸.

El tratamiento crónico con risperidona en niños con autismo **puede producir un aumento de peso excesivo, según lo esperado, en el desarrollo del niño**, siguiendo una trayectoria curvilínea que decrece a lo largo del tiempo. Se debe monitorizar el peso y tener en cuenta el aumento de peso, en el primer mes, para valorar un cambio de la medicación o instaurar medidas de corrección (dieta y ejercicio). Se debe vigilar el Índice de Masa Corporal (IMC) y descartar morbilidad asociada (glucosa y triglicéridos). **Se precisan estudios a más largo plazo para valorar las consecuencias del exceso de ganancia ponderal de peso en estos niños**²⁹.

Risperidona es el primer medicamento que obtuvo la aprobación por la FDA para el tratamiento sintomático de la irritabilidad (incluyendo comportamiento agresivo, auto-lesiones deliberadas, y rabietas) en niños y adolescentes con TGD⁷. En el año 2006 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), aprobó la indicación de risperidona para los trastornos del comportamiento asociados al autismo³⁰. Posteriormente (octubre de 2008), el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) realizó una revisión de los productos autorizados en la UE que contienen risperidona, y como consecuencia propuso armonizar las características del mismo. Se actualizaron las fichas técnicas, eliminando los síntomas de autismo dentro de las indicaciones aprobadas. Pero la indicación de autismo no fue eliminada por motivos de seguridad³¹.

Olanzapina

La poca evidencia disponible junto con sus limitaciones (muestra pequeña, corta duración) no permite establecer recomendaciones para este fármaco³².

En una revisión, cuyo objetivo era valorar el riesgo de discinesia tardía en niños y adolescentes tratados durante un año con antipsicóticos atípicos para diferentes patologías psiquiátricas, indican que los niños con Cociente Intelectual (CI) bajo y TGD (88% de los pacientes) pueden ser más sensibles a los posibles efectos extrapiramidales y discinesias de retirada que los adultos³³.

■ METILFENIDATO

Los estudios revisados muestran que metilfenidato se puede considerar como tratamiento de las dificultades de atención/hiperactividad en niños y/o adolescentes con TGD¹⁴. Tal y como indica su ficha técnica metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños mayores de 6 años y adolescentes cuando otras medidas por sí mismas, son insuficientes³⁴.

La dosis utilizada en niños con TGD y significativa hiperactividad y déficit de atención fue de 0.125 a 0.5 mg/Kg /día; El efecto secundario más frecuentemente detectado fue la irritabilidad; otros con incidencia significativa fueron dificultad para conciliar el sueño y disminución del apetito. El análisis de la dosis óptima sugiere que hay diferencias interindividuales en la respuesta a las dosis³⁵.

En niños y adolescentes con TGD y comorbilidad de síntomas de hiperactividad y déficit de atención, la respuesta es menos favorable y se presentan más efectos secundarios que en niños con TDAH³⁶.

Metilfenidato reduce la hiperactividad en pacientes con TGD. No mejora la irritabilidad, letargia, estereotipias o lenguaje inapropiado³⁵.

Los estudios sugieren el mantenimiento de la respuesta del metilfenidato a lo largo del tiempo³⁶.

En enero de 2009 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una comunicación sobre riesgos de medicamentos actualizando las condiciones de uso del metilfenidato. En esta Comunicación se indica que el Comité de Evaluación de Medicamentos de la Agencia Europea de Medicamentos y el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano evaluó ciertos aspectos de seguridad del metilfenidato y aunque concluyen que el balance beneficio/riesgo es positivo su uso debe ajustarse a las siguientes condiciones:

- El tratamiento con metilfenidato debe realizarse bajo la supervisión de un especialista con experiencia en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes.
- Metilfenidato puede presentar efectos cardiovasculares (entre los que se encuentran incremento de la presión sanguínea y trastornos del ritmo cardíaco) por lo que se debe realizar un examen cardiovascular cuidadoso antes del inicio del tratamiento y un seguimiento durante el mismo.
- Se debe hacer una evaluación sobre la continuidad del tratamiento al menos una vez al año.
- Se debe realizar un examen cuidadoso antes del tratamiento y un seguimiento regular a lo largo del mismo de los antecedentes y síntomas psiquiátricos que pudiera presentar el paciente.
- Durante el tratamiento con metilfenidato, se debe monitorizar el peso y la altura de los pacientes³⁷.

En los últimos años se han asociado diversos riesgos al tratamiento con metilfenidato, principalmente trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares. También se han estudiado otros aspectos de seguridad relacionados con trastornos psiquiátricos, y posibles efectos a largo plazo como alteración del crecimiento o maduración sexual³⁷.

■ ATOMOXETINA

Es una alternativa/opción para los niños con TGD y comorbilidad asociada a TDAH, que no toleran o no responden a otros fármacos³⁸. Tal y como indica su ficha técnica atomoxetina está indicado en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años y adolescentes como parte de un programa completo de tratamiento³⁹.

Los niños con TGD pueden tener una alta vulnerabilidad para los efectos secundarios, siendo los más frecuentes molestias gástricas, náuseas/vómitos, fatiga y palpitaciones⁴⁰.

En un estudio, se administró atomoxetina a dosis de 2,5 - 40 mg, iniciando el tratamiento con 0,25 mg/kg/día incrementando cada 4-5 días 0,3-0,4 mg/kg/día en función de la eficacia

y la tolerabilidad. La dosis máxima utilizada fue de 1,4 mg/kg/día (hasta máximo 100 mg/día), se concluye que atomoxetina se muestra segura y eficaz para el tratamiento de la hiperactividad en algunos niños con TEA⁴¹.

No se han encontrado estudios comparativos de metilfenidato frente a atomoxetina en niños con TGD y comorbilidad asociada a TDAH.

La ficha técnica de atomoxetina indica que se debe suspender el tratamiento en pacientes con ictericia o evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de daño hepático. Debe administrarse con precaución en pacientes con historia de convulsiones, ideas de suicidio, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que inhiben la CYP2D6, medicamentos que producen desequilibrio electrolítico y aquellos que aumentan el umbral convulsivo³⁹.

Controlar los posibles síntomas psicóticos y alucinaciones que pueden surgir, como efectos adversos, durante el tratamiento con los fármacos utilizados para el TDAH⁴².

■ MELATONINA

En niños con TGD y trastornos del sueño que han persistido a pesar de las intervenciones conductuales, melatonina puede ser una alternativa. Existe evidencia de eficacia de melatonina a dosis de 5 mg en niños con dificultades de sueño y TGD, pero se necesitan estudios a más largo plazo para confirmarlo^{14,43}.

En España, según la ficha técnica aprobada por la AEMPS, melatonina no está recomendada para su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre su seguridad y eficacia. Su indicación aprobada es, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años y a dosis más bajas⁴⁴.

■ SECRETINA

Se han realizado numerosos estudios, llegando a abarcar casi 700 niños. Secretina (humana, porcina o sintética) a dosis única o múltiple, durante seis meses máximo no mejora los síntomas de TEA^{8,45-48}. No se recomienda su uso en niños y adolescentes con TGD¹⁴.

■ INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Un único ensayo clínico mostró un pequeño aunque estadísticamente significativo beneficio clínico de fluoxetina sobre comportamientos repetitivos en los niños y los jóvenes con TGD⁴⁹. No hay datos suficientes para recomendar el uso de la fluoxetina en estos pacientes¹⁴.

■ VENLAFAXINA

La revisión de un único estudio con escaso rigor metodológico no permite su recomendación⁵⁰.

■ DIVALPROEX

La revisión de un único ensayo clínico muestra que divalproex puede ser útil en el tratamiento de las conductas repetitivas en pacientes con TGD aunque la evidencia es insuficiente como para proponer su recomendación⁵¹.

■ VALPROICO, ÁCIDO

Un ensayo clínico con valproato en formulación líquida (250 mg/5 ml), no confirma su eficacia en el tratamiento de la agresividad en niños y adolescentes con TGD⁵².

■ LEVETIRACETAM (LVT)

Un ensayo clínico con resultados negativos sugiere que el antiepiléptico LVT no parece ser eficaz en el tratamiento del autismo⁵³.

■ CIPROHEPTADINA Y HALOPERIDOL

Los resultados de un ensayo clínico con muestra pequeña, sugieren que la combinación de Ciproheptadina con un antipsicótico convencional (Haloperidol), puede ser superior al antipsicótico convencional cuando se utiliza en monoterapia para tratar el autismo⁵⁴. No se puede proponer su recomendación con este único EC.

■ TERAPIA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA EN TGD

Para la mayoría de las intervenciones de terapia complementaria y alternativa no hay suficiente evidencia científica para apoyar o refutar su uso como tratamiento para el TGD^{14,7}.

- Dieta libre de gluten y caseína^{55,56}.
- Carnosina⁵⁷.
- Vitamina B6 y Magnesio⁵⁸.
- Ácidos grasos Omega-3⁵⁹.

PUNTOS CLAVE

- Los Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD) se caracterizan por una perturbación grave y generalizada de varias áreas del desarrollo: habilidades para la interacción social y la comunicación y la presencia de comportamientos, intereses y actividades restringidas, repetitivas y estereotipadas. Constituyen uno de los trastornos mentales más graves que podemos encontrar en la niñez.
- La prevalencia actual del TGD en Europa y Estados Unidos es del 6 por 1000. Estas cifras implican un aumento de 10 veces sobre los estudios de hace 50 años, los cuales reflejaban principalmente sólo el trastorno autista, mientras que los nuevos estudios incluyen síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NOS). El TGD es un trastorno crónico.
- Las intervenciones educativas, incluyendo las estrategias comportamentales y las terapias sobre habilidades, son las claves del manejo de los TGD. Los tratamientos farmacológicos no constituyen el tratamiento primario. **No existe intervención farmacológica basada en la etiología ni en su curación.** El control de los comportamientos maladaptativos y de las comorbilidades psiquiátricas asociadas constituyen el objetivo principal del manejo farmacológico.
- El tratamiento debe ser planificado y realizado por profesionales especializados en el manejo de estos pacientes y siempre tras un diagnóstico completo y correcto. Se recomienda:
 1. **Risperidona** para alteraciones del comportamiento moderado grave (irritabilidad, agresión, rabietas o autolesiones) en niños y/o adolescentes.
 2. **Metilfenidato** para el tratamiento de las dificultades de atención/ hiperactividad en niños y/o adolescentes con TGD.
 3. **Atomoxetina** como alternativa para los niños y/o adolescentes con dificultades de atención/ hiperactividad con TGD y que no toleran o no responden a otros fármacos.
- La prescripción de estos medicamentos, sin autorización en ficha técnica para esta indicación, se realizará siguiendo la legislación vigente (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y RD 1015/2009 de 29 de junio por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales).

FICHAS DE FÁRMACOS

Fuente de datos: Adaptado de Fichas Técnicas. Disponible en:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&version=new>.

Para más información consultar dicha fuente.

Tabla 1.

Principio activo	Risperidona
Dosis, pauta y duración de tratamiento	<p>Individualizada de acuerdo a las necesidades y respuesta del paciente.</p> <p>Trastornos de conducta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niños < 50 kg: Dosis de inicio: 0,25 mg/día, aumentos de 0,25 mg cada 2 días (días alternos). La dosis óptima para la mayoría de pacientes es de 0,5 mg/día. Dosis de mantenimiento: 0,25 mg/día - 0,75 mg/día. • Niños ≥ 50 Kg: Dosis de inicio: 0,50 mg/día, aumentos de 0,50 mg cada 2 días (días alternos). La dosis óptima para la mayoría de pacientes es de 1 mg/día. Dosis de mantenimiento: 0,5 mg/día- 1,50 mg/día. <p>Evaluar y justificar el uso a largo plazo (duración máxima 6 meses). Se carece de experiencia en niños menores de 5 años y en adolescentes los datos son limitados. El uso continuado debe ser evaluado y justificado permanentemente.</p>
Vía de administración	Oral. Existen presentaciones en solución (1 mg/ml) y comprimidos desde 0,5 mg
Indicación autorizada	<p>Tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente de los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados de acuerdo al criterio DSM-IV, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico.</p> <p>El tratamiento farmacológico debe formar parte de un programa terapéutico más exhaustivo, con medidas educacionales y psicosociales. Se recomienda la prescripción de risperidona por un especialista en neurología infantil y en psiquiatría para niños y adolescentes o médicos familiarizados con el tratamiento de los trastornos de conducta en niños y adolescentes.</p>
Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso significativo. • Sedación leve y transitoria. • Somnolencia, fatiga, visión borrosa, mareos, falta de concentración. • Síntomas extrapiramidales (temblores, rigidez, hipersalivación, bradicinesia, acatisia, dependientes de la dosis). • Hipotensión (ortostática) y taquicardia (refleja a la hipotensión) o hipertensión. • Estreñimiento, dispepsia, náuseas/vómitos, dolor abdominal, rinitis. • Insomnio, agitación, ansiedad, jaqueca. • Incontinencia urinaria. • Aumento dosis-dependiente de concentración plasmática de prolactina. • Aumento de los niveles de enzimas hepáticos. • Hiperglucemia o resistencia a la insulina. • Disminución ligera del recuento de neutrófilos y/o trombocitos. • Prolongación del QTc.
Precauciones especiales	<p>Precaución en insuficiencia renal y hepática.</p> <p>Disminución del umbral convulsivo.</p> <p>Se debe monitorizar el peso en pacientes en tratamiento con risperidona.</p> <p>El efecto sedante de risperidona debe ser estrechamente controlado en población infantil debido a las posibles consecuencias sobre la capacidad del aprendizaje.</p> <p>Debido a los posibles efectos de hiperprolactinemia prolongada en el crecimiento y maduración sexual en niños y adolescentes, se realizarán evaluaciones clínicas del estado endocrinológico, mediciones de talla, peso, madurez sexual, control de la función menstrual y otros posibles efectos relacionados con prolactina.</p>
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad a la risperidona.

Principio activo	Risperidona	(continuación)
Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • Otros fármacos de acción central (inductores o inhibidores enzimáticos). • Cimetidina y ranitidina aumentan la biodisponibilidad de risperidona. • Precaución cuando se utilice risperidona junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (p.ej., antiarrítmicos clase I y clase III), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), antidepresivos tetracíclicos (maprotilina), algunos antihistamínicos, otros antipsicóticos, algunos antipalúdicos (quinina y mefloquina) y con medicamentos que producen desequilibrio electrolítico (hipocalcemia, hipomagnesemia), bradicardia o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona. Esta lista es indicativa y no exhaustiva. • Carbamazepina disminuye las concentraciones plasmáticas de la fracción antipsicótica activa de risperidona. Se han observado efectos similares p. ej. con rifampicina, fenitoina y fenobarbital. • Fluoxetina y paroxetina aumentan la concentración plasmática de risperidona, pero no tanto la fracción antipsicótica activa. Las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y algunos betabloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no la fracción antipsicótica activa. 	
Alternativas farmacológicas	Antipsicóticos clásicos: Haloperidol, tiaprida, sulpirida y pimozida.	
Observaciones	Al no tener indicación en TGD se prescribirá siguiendo la legislación vigente.	

Tabla 2.

Principio activo	Metilfenidato
Dosis, pauta y duración de tratamiento	<p>1. Metilfenidato de liberación inmediata (Rubifen®) vía oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de inicio: 5 mg una o dos veces al día (en el desayuno y almuerzo), incrementando la dosis y la frecuencia de la administración, si se considera necesario, a razón de 5-10 mg semanalmente. • Dosis máxima: No se recomiendan dosis superiores a 60 mg/día. <p>2. Metilfenidato de liberación modificada:</p> <p>Medikinet®: Se administra vía oral en dosis única por la mañana o después del desayuno.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de inicio: Esta dosis se alcanza normalmente utilizando una formulación de liberación inmediata en dosis divididas. Medikinet® 10 mg una vez al día corresponde a una dosis de inicio de 5 mg dos veces al día de metilfenidato de liberación inmediata. • Dosis máxima: 60 mg/ día. <p>Concerta®: Se administra vía oral en dosis única por la mañana. Debe tragarse entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de inicio: 18 mg/día. Esta dosis se alcanza normalmente utilizando una formulación de liberación inmediata en dosis divididas. Concerta® 18 mg una vez al día corresponde a una dosis de inicio de 5 mg tres veces al día de metilfenidato de liberación inmediata. • Dosis máxima: 54 mg/día. <p>No debe administrarse a niños menores de 6 años. La dosis debe individualizarse según las necesidades y respuesta del paciente, iniciando con una dosis baja e ir aumentando, a intervalos semanales, hasta alcanzar una dosis eficaz y bien tolerada. Se debe utilizar el régimen de dosificación con el que se consiga un control satisfactorio de los síntomas con la dosis total diaria mas baja. Si no se observa mejoría después de un ajuste de dosis apropiado durante un periodo de un mes, se debe suspender el tratamiento. El tratamiento no debe prolongarse durante un tiempo ilimitado. Puede ser conveniente suspender periódicamente el tratamiento para evaluar el estado del niño y la necesidad de continuarlo.</p>
Vía de administración	Oral
Indicación autorizada	TDAH en niños a partir de los 6 años y adolescentes como parte de un programa completo de tratamiento.
Reacciones adversas	<p>Reacciones adversas frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefaleas, disminución de apetito, palpitaciones, insomnio y dolor abdominal. <p>Efectos sobre el peso y la talla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento con metilfenidato puede afectar a la ganancia ponderal y de estatura. El efecto sobre el peso es reversible y éste se normaliza aproximadamente al año, no ocurre así con la talla. • En la mayoría de los niños y adolescentes tratados con metilfenidato la atenuación del crecimiento va a ser clínicamente irrelevante, alcanzando una talla adulta satisfactoria. Sin embargo puede existir un subgrupo de pacientes en los que el crecimiento se vea significativamente atenuado. <p>Efectos cardiovasculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El metilfenidato incrementa levemente la frecuencia cardiaca y la tensión arterial, sin repercusión clínica. No produce alteraciones en el intervalo QT ni hay evidencia de que aumente el riesgo de muerte súbita. <p>Tics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aunque no existe una relación causa-efecto entre el tratamiento con metilfenidato y la aparición de tics, en algunos pacientes predispuestos a padecer tics puede actuar como desencadenante y adelantar su aparición. En pacientes con tics previos puede producirse un leve aumento de éstos. <p>Crisis epilépticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No existe evidencia científica de que el metilfenidato produzca crisis, ni de que aumente el número de crisis en niños con epilepsia y TDAH. La falta de evidencia es debida a las limitaciones metodológicas de los pocos trabajos realizados sobre este tema.

Principio activo	Metilfenidato	(continuación)
Precauciones especiales	<p>El metilfenidato no debe ser administrado en niños menores de seis años edad, ya que no hay evidencia suficiente que avale la eficacia y seguridad del fármaco en este grupo de edad.</p> <p>En los tratamientos prolongados con metilfenidato es necesario realizar controles regulares de peso y talla. Los pacientes con velocidades de crecimiento bajas o que no ganan el peso esperado deberán interrumpir el tratamiento de forma temporal.</p> <p>Se desconocen los efectos que pueden tener en niños portadores de cardiopatías el aumento de la frecuencia cardiaca y la tensión arterial que produce el metilfenidato.</p> <p>Debido a la falta de evidencia científica sobre la posibilidad de que el metilfenidato aumente el número de crisis en pacientes epilépticos con TDAH, es recomendable en estos casos una escalada de dosis más lenta y controles más frecuentes. Esta afirmación es también válida en los niños con tics o síndrome de Gilles de la Tourette.</p> <p>Controlar los posibles efectos psicóticos/manía que pudieran surgir durante el tratamiento.</p>	
Contraindicaciones	<p>El metilfenidato está contraindicado en general en pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad conocida a este fármaco. • Patología cardiaca (cardiopatías congénitas graves, arritmias, isquemia miocárdica). • Hipertensión arterial grave. • Ansiedad, agitación o tensión marcadas. • Hipertiroidismo. • Glaucoma. • Síntomas psicóticos, estructura de la personalidad psicopatológica, historial de agresión o tendencia suicida. • Antecedentes de drogodependencia o alcoholismo. <p><i>Para más información consultar las fichas técnicas de las tres presentaciones.</i></p>	
Interacciones	<p>Debido a una posible crisis hipertensiva el metilfenidato está contraindicado en pacientes que se encuentren en tratamiento (actual o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores no selectivos, irreversibles de la MAO.</p> <p>Se desconoce la influencia del metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Se recomienda precaución con la combinación de metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.</p>	
Alternativas farmacológicas	Atomoxetina	
Observaciones	Al no tener la indicación en TGD se prescribirá siguiendo la legislación vigente.	

Tabla 3.

Principio activo	Atomoxetina
Dosis y pauta	<p>Se administra vía oral en una dosis única por la mañana, con o sin alimentos, o en dos dosis al día divididas por la mañana y a última hora de la tarde o primera hora de la noche.</p> <p>Niños/adolescentes hasta 70 kg de peso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de inicio: aproximadamente 0,5 mg/kg/día. Mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia. • Dosis de mantenimiento: aproximadamente 1,2 mg/kg/día. <p>Niños/adolescentes con más de 70 kg de peso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de inicio: 40 mg/día. • Dosis de mantenimiento recomendada: 80 mg/día.
Vía de administración	Oral.
Indicación autorizada	TDAH en niños a partir de los 6 años y adolescentes como parte de un programa completo de tratamiento.
Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal, disminución del apetito, náuseas y vómitos particularmente durante el primer mes de tratamiento. • Efectos cardiovasculares con incremento medio de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. • Irritabilidad, cambios de humor, agresividad labilidad emocional y riesgo potencial de aparición de convulsiones. • Más raras y potencialmente más graves incluyen acontecimientos relacionados con el suicidio y hepatotoxicidad.
Precauciones especiales	<p>Realizar ECG si hay antecedentes de historia familiar de enfermedad cardíaca, de muerte súbita, o si el examen cardíaco es patológico.</p> <p>Controlar a lo largo del tratamiento y al cambio de dosis, agitación e irritabilidad, pensamientos o conductas suicidas, cambios de conducta y la potencial afectación hepática.</p> <p>Controlar los posibles efectos psiquiátricos que pudieran surgir durante el tratamiento.</p>
Contraindicaciones	<p>Hipersensibilidad conocida a la atomoxetina o a alguno de los excipientes. Atomoxetina no se debe utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs).</p> <p>No se debe emplear en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con afectación hepática</p>
Interacciones	<p>ATX no se debe utilizar junto con IMAOs.</p> <p>Inhibidores CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina).</p> <p>ATX puede potenciar la acción del salbutamol (u otros agonistas beta 2) sobre el sistema cardiovascular.</p> <p>Riesgo potencial de prolongación del intervalo QT cuando se administra ATX con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT (neurolépticos, antiarrítmicos de la clase IA y III, moxifloxacino, eritromicina, metadona, mefloquina, antidepresivos tricíclicos, litio o cisaprida), medicamentos que provocan desequilibrio electrolítico (como diuréticos tiazídicos) y medicamentos que inhiben el CYP2D6.</p> <p>Medicamentos que inhiben el umbral de convulsiones (antidepresivos, neurolépticos, mefloquina, bupropión o tramadol).</p> <p>Precaución cuando se utilicen medicamentos que actúan sobre la tensión arterial y medicamentos que actúen sobre la noradrenalina.</p>
Alternativas farmacológicas	Metilfenidato.
Observaciones	Al no tener la indicación en TGD se prescribirá siguiendo la legislación vigente.

AUTORES DE LA REVISIÓN

(Orden alfabético)

Concepción Campos Asensio.

Bibliotecaria. Hospital Universitario de Getafe.

Servicio Madrileño de Salud.

Margarita Alcamí Pertejo.

Psiquiatra. Hospital de Día infanto-juvenil de Leganés.

Centro concertado con el Servicio Madrileño de Salud.

María de la Corte García.

Farmacéutica. Área de Proyectos Farmacéuticos. Subdirección de Compras

de Farmacia y Productos Sanitarios. Dirección General de Gestión

Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.

Servicio Madrileño de Salud.

M^a de los Ángeles Cruz Martos.

Farmacéutica. Servicio de Farmacia Área 10. Atención Primaria.

Servicio Madrileño de Salud.

Abigail Huertas Patón.

Psiquiatra. Programa infanto juvenil.

Centro de Salud Mental La Plata. Torrejón de Ardoz.

Servicio Madrileño de Salud.

Inmaculada Fernández Estaban.

Farmacéutica. Servicio de Farmacia Área 11. Atención Primaria.

Servicio Madrileño de Salud.

Susana Méndez Gallego.

Pediatra. Centro de Salud Juan de Austria. Área 3. Atención Primaria.

Servicio Madrileño de Salud.

Coordinación:

Subdirección de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios.

Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos

Sanitarios y Farmacéuticos. Servicio Madrileño de Salud.

Agradecimientos:

José Manuel Estrada Lorenzo.

Biblioteca Virtual. Agencia Laín Entralgo. Consejería de Sanidad.

Comunidad de Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive Developmental Disorders in Preschool Children: Confirmation of High Prevalence. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1133-41
- 2 Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004 May;113(5):472-86.
- 3 Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr.* 2005; 94:2-15.
- 4 American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado (DSM-IV-TR). Barcelona, Editorial Masson, S.A. 2002.
- 5 Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales y del comportamiento. 10ª Ed (CIE-10). Ginebra: Meditor; 1993.
- 6 Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2002 Principal Investigators Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2000. *MMWR Surveill Summ.* 2007; 56(1):1-11.
- 7 Myers SM, Johnson CP and the Council on Children With Disabilities. Management of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* 2007;120:1162-1182
- 8 Broadstock M, Doughty C. The effectiveness of pharmacological therapies for young people and adults with autism spectrum disorder (ASD): a critical appraisal of the literature. Christchurch: New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA), NZHT report 2003, 6,1: 1-77
- 9 Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, Gordon B, et al. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 1999;29 (6):439-84.
- 10 Volkmar F, Cook E, Pomeroy J, Realmuto G, Tanguay P, Bernet W, et al. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999; 38 (12 suppl):32 –54.
- 11 Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(2):104-20.
- 12 Dinca O, Paul M, Spencer NJ. Systematic review of randomized controlled trials of atypical antipsychotics and selective serotonin reuptake inhibitors for behavioural problems associated with pervasive developmental disorders. *J Psychopharmacol* 2005;19(5):521-532.
- 13 Stachnik JM, Nunn-Thompson C. Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder. *Ann Pharmacother* 2007;41(4):626-34.
- 14 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2007 Jul. 65 p. (SIGN publication; no.98). Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Web site.

- 15 Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidona para el trastorno del espectro autista (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Disponible el texto completo en: <http://212.169.42.7/newgenClibPlus/pdf/CD005040-ES.pdf>
- 16 Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004;114 (5): 634-41.
- 17 Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, Ketelaars CE, Buitelaar JK, Van Engeland H, et al. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44 (11):1137-44.
- 18 Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, Zhu Y, Dunbar F. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2007; 37(2):367-73.
- 19 Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(5):575-87.
- 20 Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol* 2006;21(6):450-5.
- 21 Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry* 2005;162(7):1361-9.
- 22 Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ, Vitiello B, Scahill L, Davies M et al. Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(6):869-84.
- 23 McDougle CJ, Scahill L, Aman MG, McCracken JT, Tierney E, Davies M, et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 2005;162(6):1142-8.
- 24 Arnold LE, Vitiello B, McDougle C, Scahill L, Shah B, Gonzalez NM et al. Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: customer approach to clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(12):1443-50.
- 25 McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002;347(5):314-21.
- 26 Parr J. Autism. *BMJ ClinEvid* 2007;06:322
- 27 Chavez B, Chavez-Brown M, Rey JA. Role of risperidone in children with autism spectrum disorder. *Ann Pharmacother* 2006;40(5):909-16.
- 28 Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, McDougle CJ, Aman MG, Tierney E, et al. Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biol Psychiatry* 2007;61(4):545-50
- 29 Martin A, Scahill L, Anderson GM. Weigh and Leptin Changes Among Risperidone-Treated Youth With Autism: 6-Month Prospective Data. *Am J Psychiatry* 2004;161(6):1125-27.
- 30 Ministerio de Sanidad y Política Social. [Accedido en abril 2008]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/informa-Medicamentos/nuevasIndicaciones2006.htm>
- 31 European Medicines Agency. 2008. [Accedido en julio 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/referral/article30/risperdal.htm>
- 32 Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(5):541-8.
- 33 Correl CU, Kane JM. One-Year Incident Rate Of Tardive Dyskinesia In Children And Adolescent Treated With Second-Generation Antipsicotics: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(5):647-55.
- 34 Ficha Técnica de Concerta®. Lab. Janssen Cilag.[accedido en Octubre 2008]. Disponible en <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- 35 Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(11):1266-74.
- 36 Posey DJ, Aman MG, McCracken JT, Scahill L, Tierney E, Arnold LE, et al. Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biol Psychiatry* 2007;61(4):538-44.
- 37 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.[Accedido en 03.01.2009] Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-01_metilfenidato.htm.
- 38 Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J, Aynard M, Stigler KA, McDougle CJ. Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(5): 599-610.
- 39 Ficha Técnica de Strattera®. Lab. Lilly,S.A. [accedido en Octubre 2008]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichas-Tecnicas.do?metodo=buscar>
- 40 Troost PW, Steenhuis MP, Tuynman-Qua HG, Kalverdijk LJ, Buitelaar JK, Minderaa RB, et al. Atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with pervasive developmental disorders: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006 Oct;16(5):611-619.
- 41 Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: Placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(10): 1196-205.
- 42 Mosholder AD, Gelperin K, Hammad TA, Phelan K, Johann-Liang R. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):611-6.

- 43 Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health* 2006;32(5):585-9.
- 44 Ficha Técnica de Circadin®. Lab. Neurim Pharmaceuticals LTD. [accedido en Septiembre 2008]. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=busca>. Fecha. 29.09.2008
- 45 Williams KW, Wray JJ, Wheeler DM. Secretina intravenosa para el trastorno del espectro autista (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Disponible el texto completo en: <http://212.169.42.7/newgenClibPlus/pdf/CD003495-ES.pdf>
- 46 Ratliff-Schaub K, Carey T, Reeves GD, Rogers MAM. Randomized controlled trial of transdermal secretin on behavior of children with autism. *Autism* 2005; 9(3):256-265.
- 47 Esch BE, Carr JE. Secretin as a treatment for autism: a review of the evidence. *J Autism Dev Disord* 2004;34(5):543-56.
- 48 Sturmey P. Secretin is an ineffective treatment for pervasive developmental disabilities: a review of 15 double-blind randomized controlled trials. *Res Dev Disabil* 2005 Jan-Feb;26(1):87-97.
- 49 Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(3):582-9.
- 50 Niederhofer H. Venlafaxine has modest effects in autistic children. *Therapy* 2004;1(1):87-90.
- 51 Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9(2):209-13.
- 52 Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarccone JR, Reese RM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(4):682-92.
- 53 Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E, et al. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: A double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(6):363-7.
- 54 Akhondzadeh S, Erfani S, Mohammadi MR, Tehrani-Doost M, Amini H, Gudarzi SS, et al. Cyproheptadine in the treatment of autistic disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29(2):145-50.
- 55 Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Dietas libres de gluten y caseína para el trastorno de espectro autista (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 56 Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev. Disord.* 2006 Apr;36(3):413-420.
- 57 Chez MG, Buchanan CP, Aimonovitch MC, Becker M, Schaefer K, Black C, et al. Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 2002;17(11):833-7.
- 58 Nye C, Brice A. Tratamiento combinado con vitamina B6 y magnesio para el trastorno del espectro autista (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Disponible el texto completo en: <http://212.169.42.7/newgenClibPlus/pdf/CD003497-ES.pdf>
- 59 Amminger GP, Berger GE, Schafer MR. Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Children with Autism: A double-Blind Randomized, Placebo-controlled Pilot Study. *Biol Psychiatry* 2007;61:551-553.

■ METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la recuperación de la información de evidencia científica respecto a la eficacia del uso de fármacos en el Trastorno Generalizado del Desarrollo (TGD) en niños y adolescentes se emplearon las fuentes de información siguiendo el modelo de "5S" de Haynes¹ de organización estableciendo dos grupos: documentos de síntesis, sinopsis y sumarios de la evidencia (SSS) y estudios originales (EO).

Dentro de documentos SSS se buscan Guías de Práctica Clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis, revistas secundarias e informes de evaluación. Para su localización se utiliza TripDatabase, la Biblioteca Cochrane Plus, Clinical Evidence, UpToDate, MEDLINE (OVID), EMBASE (OVID) y PsycINFO (Proquest).

Para la localización de los EO se buscan artículos que sean ensayos clínicos de intervenciones terapéuticas farmacológicas empleando las bases de datos automatizadas MEDLINE (OVID), EMBASE (OVID) y PsycINFO (Proquest).

Las búsquedas en las bases de datos se realizan en junio de 2007 (ver tabla con estrategias de búsqueda). Para la estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE y EMBASE relativa a ensayos clínicos y revisiones sistemáticas se utilizaron filtros metodológicos validados.

En las búsquedas en las bases de datos se emplearon diversos límites como la población de estudio empleando como rango de edad niños y adolescentes y límites de idiomas para excluir aquellos escritos en lenguas diferentes al inglés, español y francés. Por último, en la búsqueda de ensayos clínicos se emplea el límite temporal de año de publicación a los últimos 5 años. Para la búsqueda de otro tipo de documentos (SSS) no hay limitación temporal.

Los registros obtenidos de las bases de datos se vuelcan en el programa gestor de referencias Referente Manager[®] eliminándose las referencias duplicadas.

Se obtuvieron 140 referencias bibliográficas (86 correspondientes a EO y 54 correspondientes al bloque de SSS). Tras su valoración, y siguiendo los criterios de inclusión establecidos por el grupo de trabajo, se decidió la selección de 44 referencias

bibliográficas para su revisión y volcado. De estas, 28 corresponden al bloque de estudios originales (EO) y 16 al bloque de SSS. Por otro lado el grupo selecciona 6 referencias para lectura de las que 4 corresponden al bloque de SSS y 2 del bloque de estudios originales (EO). Por último, se localizan 6 referencias adicionales del bloque de revisiones sistemáticas (SSS) para su revisión y volcado.

Para la selección de los artículos el grupo tuvo en cuenta la metodología del ensayo clínico (randomizados doble ciego controlado con placebo), el año de publicación reciente (menos de 5 años), tamaño suficiente de muestra, edad de la muestra (niños y adolescentes), que no incluyesen elevado número de comorbilidades, a excepción de TDHA. En este último caso se incluyeron dos ensayos abiertos. Se han incluido algunos ensayos con medicamentos de elevado interés y demanda aunque no estuviesen comercializados en España, o sin la indicación aprobada en este trastorno. En cuanto a las revisiones, fundamentalmente, se han incluido las revisiones sistemáticas y relacionadas con el tratamiento.

La revisión y volcado se realizó en documentos normalizados.

Como parte de la metodología general de la Guía, para los 23 ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA), se pasa la escala Jadad² para constatar la calidad de dichos estudios y apoyar la selección de los fármacos en esta patología. Tres ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA) obtuvieron el máximo de puntuación 5 puntos, cuatro ECA 4 puntos, diez ECA 3 puntos, cinco ECA 2 puntos y uno obtuvo 1 punto.

■ BIBLIOGRAFÍA

- 1 Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med.* 2006 Dec;11(6):162-4.
- 2 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1-12.

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos.

	MEDLINE (OVID)	EMBASE (OVID)	PsycINFO(Proquest)
1.	exp Child Development Disorders, Pervasive/	exp Autism/	((DE("PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS")) AND DE(DRUG THERAPY))
2.	(PDD or Pervasive Developmental Disorder\$ or Pervasive Child Development Disorder\$ or Pervasive Development Disorder\$ or Development Disorder\$, Pervasive or Disorder\$, Pervasive Development or Asperger s Disorder or Asperger Disorder or Aspergers Disorder or Asperger s Syndrome or Aspergers Syndrome or Autisti\$ or Autism\$ or Kanner\$ Syndrome or Cerebroatrophic Hyperammonemia\$ or Rett Disorder or Rett s Disorder).mp.	(PDD or Pervasive Developmental Disorder\$ or Pervasive Child Development Disorder\$ or Pervasive Development Disorder\$ or Development Disorder\$, Pervasive or Disorder\$, Pervasive Development or Asperger s Disorder or Asperger Disorder or Aspergers Disorder or Asperger s Syndrome or Aspergers Syndrome or Autisti\$ or Autism\$ or Kanner\$ Syndrome or Cerebroatrophic Hyperammonemia\$ or Rett Disorder or Rett s Disorder).mp.	
3.	1 or 2	1 or 2	
4.	drug therapy.fs.	exp central nervous system agents/	
5.	exp Central Nervous System Agents/	dt.fs.	
6.	4 and 5	4 and 5	
7.	3 and 6	3 and 6	



Correspondencia: Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos. Subdirección de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios. Plaza de Carlos Trías Bertrán nº 7 planta 5ª. Edificio Sollube. 28020. Madrid. Tf: 914269917.

Edita: Consejería de Sanidad. Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.

Documento digital: Pixel Creación y Producción Gráfica, S.L.

ISSN: 1697-6274 / Depósito Legal: M-13724-2004



Servicio Madrileño de Salud

