

# ***Respuesta clínica al tratamiento con Risperidona en pacientes con Trastorno del espectro Autista.***

**Trabajo Final. Carrera de Posgrado de Especialización  
en Neurología Infantil. Facultad de Ciencias Médicas.  
Universidad Nacional de Rosario.**

Autora: Sofía Peressini  
19 de Febrero 2020

---

Autora:

Sofía Peressini, alumna de la Carrera de Posgrado de Especialización en Neurología Infantil. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Directora:

Prof. Anahí Luque, Médica Especialista en Neurología Infantil, Directora de la Carrera de Posgrado de Especialización en Neurología Infantil.

## Índice

Resumen	pág. 3
Introducción	pág. 4
Justificación	pág. 10
Objetivos	pág. 12
Material y métodos	pág. 13
Resultados	pág. 14
Discusión	pág. 20
Conclusiones	pág. 23
Agradecimientos	pág. 24
Referencias bibliográficas	pág. 25

## Resumen

El Trastorno de Espectro Autista (TEA) está caracterizado por deficiencias persistentes en la comunicación e interacción social y patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades. La detección e inicio temprano de las intervenciones condicionan el pronóstico a largo plazo y resultan determinantes para la calidad de vida del paciente y su entorno.

Los fármacos antipsicóticos (AP) se emplean habitualmente para tratar los trastornos de conducta asociados al TEA y, entre éstos, la risperidona es la más frecuentemente indicada.

**Objetivo primario:** Evaluar la respuesta clínica al tratamiento con risperidona en una población de niños y adolescentes con TEA, asistida en el servicio de Neurología Infantil del Hospital Provincial del Centenario (HPC).

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo desarrollado en el periodo comprendido entre febrero de 2014 y febrero de 2017. Se incluyeron niños y adolescentes entre los 2 y 17 años con diagnóstico de TEA. Se evaluaron enfermedades comórbidas, tratamientos concomitantes, edad al inicio del tratamiento con risperidona, motivo de la indicación, dosis inicial y terapéutica, respuesta beneficiosa, efectos adversos y tolerabilidad, duración del tratamiento y causas de discontinuación.

**Resultados:** Todos los pacientes excepto uno presentaron comorbilidades. Entre éstos, el 67% recibía tratamiento con fármacos coadyuvantes. Las indicaciones por las cuales se prescribió risperidona, en orden de frecuencia, fueron agresividad, inflexibilidad, impulsividad e hiperactividad. La edad promedio de inicio del tratamiento fue de 6 años. En 13 pacientes (59%) se evidenció una respuesta positiva luego de iniciado el mismo. En 2 pacientes la mejoría fue parcial (9%), y en 7 (32%) no hubo cambios en la conducta a partir de la incorporación de la medicación. En el 41% de los casos se reportaron efectos adversos, de los cuales el aumento de peso y la hiperprolactinemia fueron los más frecuentes. No se evidenciaron efectos adversos serios. La tolerabilidad del tratamiento fue del 86%.

**Conclusiones:** La risperidona demostró ser un fármaco efectivo para el tratamiento de los trastornos de conducta asociados al TEA. La agresividad y la inflexibilidad fueron los motivos de indicación del fármaco más frecuentes. Las dosis iniciales y de mantenimiento se ajustaron a los estándares internacionales. Los efectos adversos que predominaron fueron el aumento de peso y la hiperprolactinemia, siendo los mismos responsables de los escasos abandonos del tratamiento.

## Introducción

En el año 1943, el psiquiatra infantil austriaco-americano Leo Kanner publicó su artículo seminal *“Alteraciones autistas del contacto afectivo”*. En él describe los casos de 11 niños observados en el Hospital Universitario Johns Hopkins (Baltimore, USA), que carecían del instinto social para dirigirse hacia otras personas, se focalizaban o se obsesionaban con objetos, y tenían *“necesidad de invariabilidad”* o resistencia a cambios inesperados.<sup>1</sup>

En los años siguientes, Kanner continuó profundizando en la delimitación del trastorno y luego de acumular experiencia personal a través del estudio de más de 100 niños, llamó a esta nueva condición *“autismo infantil precoz”*.

Esta podría considerarse la incorporación de este término a la literatura médica, con el significado actual. Sin embargo existen referencias escritas que datan de muchos años antes en la historia.

Con la publicación del Manual de Diagnóstico y Estadística de Enfermedades Mentales, 5ª Edición (2013) (DSM-5), la clasificación y los criterios para el diagnóstico de autismo se modificaron notablemente. Así es como se describe el Trastorno del espectro autista, incluido entre los trastornos del desarrollo neurológico, y caracterizado por dos aspectos nucleares, deficiencias en la comunicación e interacción social; y patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades.<sup>2</sup> (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios de los Trastornos del espectro del autismo (DSM-V)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Deficiencias persistentes en la comunicación e interacción social en diversos contextos, manifestado por lo siguiente, actualmente o por los antecedentes:<ol style="list-style-type: none"><li>a. Deficiencias en la reciprocidad socioemocional que varían desde un acercamiento social anormal y fracaso para mantener una conversación bidireccional, a una disminución en intereses, emociones o afectos compartidos, hasta el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales.</li><li>b. Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social que varían desde una comunicación verbal y no verbal poco integrada, anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal o deficiencias de la comprensión y el uso de los gestos, hasta una falta total de expresión facial y de comunicación no verbal.</li><li>c. Deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones que varían desde dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales, dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, hasta la ausencia de interés por otras personas.</li></ol></li></ol>
<ol style="list-style-type: none"><li>2. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes:<ol style="list-style-type: none"><li>a. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos (p. ej., estereotipias motoras simples, alineación de los juguetes o cambio de lugar de los objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas).</li><li>b. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal (p. ej., gran angustia frente a cambios pequeños, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento</li></ol></li></ol>

<p>rígidos, rituales de saludo, necesidad de tomar el mismo camino o de comer los mismos alimentos cada día).</p> <p>c. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés (p. ej., fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes).</p> <p>d. Hiper- o hiporeactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno (p. ej., indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicos, olfateo o palpación excesiva de objetos, fascinación visual por las luces o el movimiento).</p>
<p>3. Los síntomas han de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo (pero pueden no manifestarse totalmente hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida).</p>
<p>4. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual.</p>
<p>5. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro del autismo con frecuencia coinciden; para hacer diagnósticos de comorbilidades de un trastorno del espectro del autismo y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.</p>

Como parte del diagnóstico, el DSM-V incluye el registro de la gravedad de acuerdo con el grado de ayudas necesarias para cada uno de los dominios psicopatológicos. (Tabla 2)

Nivel de gravedad	Comunicación social	Comportamientos restringidos y repetitivos
Grado 3 "Necesita ayuda muy notable"	Pocas palabras inteligibles, raramente inicia interacción y, cuando lo hace, únicamente responde a aproximaciones sociales muy directas	Ansiedad intensa/Dificultad para cambiar el foco de acción que interfieren notablemente con el funcionamiento en todos los ámbitos
Grado 2 "Necesita ayuda notable"	Emite frases sencillas, la interacción se limita a intereses especiales muy concretos, comunicación no verbal muy excéntrica	Aparecen con evidencia clara al observador casual e interfieren con el funcionamiento en diversos contextos
Grado 1 "Necesita ayuda"	Es capaz de hablar con frases completas y establece	Interferencia con el funcionamiento en uno o más

	comunicación pero la conversación falla y los intentos de hacer amigos son excéntricos y sin éxito	contextos. Dificultad para alternar actividades. Problemas de organización y planificación que dificultan la autonomía
--	--	--

Con el DSM-V, la variabilidad fenotípica del TEA se refleja a través de las especificaciones, las cuales hacen referencia a si el trastorno está o no asociado a otras condiciones:

- Déficit intelectual
- Deterioro del lenguaje
- Una afección médica o genética, o un factor ambiental conocidos
- Otro trastorno del desarrollo neurológico, mental o del comportamiento
- Catatonía

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos reportó una prevalencia de 1 en 59 niños en el año 2014, con una relación varón: mujer 4,5:1, datos que se correlacionan con estudios en otras regiones.<sup>3 4 5</sup>

Sanchack & Thomas (2016)<sup>3</sup> atribuyeron el incremento del número de casos, al menos en parte, a la ampliación de los criterios diagnósticos previos a la publicación del DSM-V, a un mayor reconocimiento social, y por parte de los profesionales de la salud, y a una mayor disponibilidad de centros especializados para el diagnóstico.<sup>4 6</sup>

El TEA es una condición multifactorial, resultante de una combinación de factores de riesgo genéticos, epigenéticos y de la exposición a factores ambientales.

En el 5-15% de los pacientes logra identificarse una causa genética, correspondiente a una reestructuración cromosómica conocida o desórdenes de genes específicos.<sup>7</sup> A su vez, la alteración genética puede ser heredada o adquirida de novo.

Se estima que entre 400 y 1000 genes estarían asociados a la susceptibilidad al TEA.<sup>4</sup>

Diferentes estudios reportan una heredabilidad del trastorno entre el 40% y 90%.

Existe evidencia creciente de que una disrupción en el sistema de neurotransmisores centrales (Acetilcolina, Serotonina, Dopamina, GABA y Glutamato) durante las fases iniciales del desarrollo del sistema nervioso central (SNC) estarían involucrados en el inicio y progresión del TEA-combinado con factores genéticos y ambientales.<sup>8</sup>

Por otro lado, se conocen múltiples factores de riesgo medioambientales implicados. Entre los pre y perinatales se encuentran <sup>5</sup>:

- La edad parental avanzada, particularmente la materna, es uno de los factores más consistentemente identificados.
- Un intervalo intergenésico corto (menor a 12 meses).
- Factores inmunológicos: Hospitalización materna por causa infecciosa, historia familiar de enfermedades autoinmunes.
- Trastornos metabólicos maternos (incremento de peso durante el embarazo, diabetes e hipertensión).

- Exposición materna a medicamentos: Antidepresivos, antiasmáticos (especialmente los agonistas adrenérgicos B2) y antiepilépticos (valproato).
- Exposición materna a polución ambiental o pesticidas.
- Prematuridad, bajo/alto peso al nacer.

Algunos signos y síntomas del TEA se ponen de manifiesto a edades tempranas, pudiendo detectarse entre los 6 y 12 meses de vida; aunque generalmente se expresan de forma evidente luego de algunos años.<sup>9</sup>

La Academia Americana de Pediatría recomienda el uso de herramientas de screening validadas para la detección precoz del autismo a los 18 y 24 meses de vida en las visitas para control de salud. El formulario para padres M-CHAT es el empleado más ampliamente. Sin embargo, no hay estudios randomizados que evalúen la efectividad de esta práctica a largo plazo.

El abordaje del proceso diagnóstico requiere de una evaluación integral del desarrollo llevada a cabo por equipos interdisciplinarios. Este procedimiento permite arribar a un diagnóstico definitivo, plantear diagnósticos diferenciales, identificar comorbilidades y determinar el nivel de funcionamiento del niño.<sup>3</sup>

Aunque factores del desarrollo inherentes al individuo u otros del entorno pueden influir en el curso evolutivo del trastorno, y el pronóstico a largo plazo es difícil de predecir; la severidad de los síntomas a los 3 años es un fuerte predictor de la severidad a edades más avanzadas.<sup>10</sup>

El valor del coeficiente intelectual es el otro parámetro que se relaciona en forma directa con el pronóstico.<sup>3</sup>

A su vez, la detección e inicio temprano de las intervenciones juegan un rol importante en los resultados, mejorando las habilidades cognitivas, lenguaje y destrezas comunicativas.<sup>3</sup>

En más de la mitad de los pacientes con TEA puede identificarse alguna condición médica o psiquiátrica asociada.<sup>11 12</sup>

Abdallah et al. (2011)<sup>13</sup> y Houghton et al. (2017)<sup>14</sup> advirtieron que los pacientes con TEA probablemente padezcan al menos un diagnóstico psiquiátrico asociado.

La presencia de una o más comorbilidades probablemente estén asociadas a mayor severidad de los síntomas del TEA.<sup>4</sup>

El TEA y los otros trastornos del neurodesarrollo asociados, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y discapacidad intelectual (DI) comparten, en primer lugar, el origen en una desviación durante el desarrollo temprano del cerebro.

Aproximadamente el 30%-80% de niños con TEA manifiestan síntomas de TDAH; y a la inversa, un 30-65% de niños con TDAH podrían mostrar síntomas sugestivos del espectro autista. Las publicaciones actuales reconocen un solapamiento de aspectos genéticos, clínicos y neuropsicológicos entre ambas categorías diagnósticas, sugiriendo un patrón común entre TEA y TDAH, que abarcaría la etiología genética y estructural, y los patrones sintomatológicos compartidos.<sup>15 16</sup>

Algunos autores estiman que el TEA y el TDAH comparten un 50-72% de factores genéticos. Existe discrepancia entre ellos respecto a la conexión entre genética y manifestaciones clínicas.

Polderman et al. (2013)<sup>17</sup> sugirieron que el punto en común estaría en relación a las dificultades atencionales. Ronald et al. (2014)<sup>18</sup> demostraron un solapamiento genético entre la impulsividad y el déficit de atención y el comportamiento repetitivo. Taylor et al. (2015)<sup>19</sup> hallaron coincidencias a nivel de las dificultades de comunicación.

En estudios por neuroimagen se evidenció una disminución del volumen del cuerpo calloso en ambos trastornos.<sup>20</sup> Reportes recientes han encontrado correlación entre la gravedad autoinformada en adultos y el volumen de sustancia gris en el giro frontal inferior izquierdo para ambos trastornos, aunque separadamente para distintas áreas corticales, cingular posterior izquierda en el caso del autismo; y parietal y frontotemporal derecha, tálamo bilateral y complejo amígdala/hipocampo izquierda en el caso del TDAH.<sup>21</sup> Trabajos empleando resonancia magnética funcional también han concluído sobre aspectos comunes: una hipoactivación significativa de regiones bilaterales estriado-talámicas, corteza prefrontal dorsolateral izquierda y corteza parietal superior.<sup>22</sup>

Una publicación reciente de Sokolova et al. (2017)<sup>23</sup> que incluye 1.393 niños con TEA y TDAH, hermanos no afectados y controles ha revelado tres patrones de relación entre la sintomatología del TEA y del TDAH. Identificaron, en primer lugar, una relación directa entre la impulsividad y la incompetencia social; en segundo lugar, entre la hiperactividad y el comportamiento estereotipado, repetitivo, y por último, registraron una interrelación entre los síntomas de inatención, la incompetencia social y el cociente intelectual verbal.

Con respecto a las funciones ejecutivas, se reconocen perfiles distintos para cada diagnóstico. Los pacientes con TEA muestran mayor rigidez cognitiva y dificultades en la planificación; mientras que en el TDAH se observan problemas en los dominios de inhibición y memoria de trabajo.<sup>24</sup>

En cuanto a la asociación de TEA + TDAH se ha visto que estos niños presentan más problemas de interacción social, atencionales e hiperactividad que los que presentan diagnósticos aislados. Los síntomas autistas en el contexto del TDAH se han relacionado con mayor gravedad de problemas asociados, como ansiedad, problemas de conducta, oposicionismo, depresión, fobias y berrinches. Algunos estudios han mostrado mayores tasas de uso de fármacos psicotrópicos durante la adolescencia en la asociación comparada con cada condición por separado.<sup>25 26 27</sup>

La prevalencia de DI en el TEA se estima en un 40%.<sup>28 29</sup> Paralelamente, se estableció una prevalencia de 8-16% de TDAH en los pacientes con DI.<sup>29 30</sup> Se ha demostrado una heredabilidad compartida entre DI y otros trastornos del neurodesarrollo.<sup>30 31</sup> Además, los factores etiológicos epigenéticos y ambientales se superponen y la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas contribuyen al solapamiento entre estas condiciones.<sup>32</sup>

Se han identificado patrones distintivos de funcionamiento intelectual entre los pacientes con TEA. Kaufman et al. (2000)<sup>33</sup> evidenciaron fortalezas en el área visuo-motora, más pronunciadas a nivel de información, vocabulario y codificación en este grupo; que además se caracteriza por una discrepancia entre las habilidades verbales y no verbales, a favor de estas últimas. Esto se asoció específicamente con una alta prevalencia de déficits en el dominio social<sup>34</sup> y se correlacionó con la intensidad de la expresión clínica del TEA.<sup>35</sup>

Entre las comorbilidades psiquiátricas se describen el trastorno de ansiedad social y trastorno oposicionista-desafiante.<sup>4 36</sup>

Las enfermedades médicas con las cuales existe una asociación demostrada son la epilepsia, las anomalías del sistema inmune, los trastornos gastrointestinales y del sueño y la disfunción mitocondrial.

La co-ocurrencia de autismo y epilepsia ha sido ampliamente reconocida. A partir del conocimiento de que ambos pueden ser causados por variaciones en el número de copias del genoma o alteraciones de genes individuales, fueron propuestos mecanismos etiológicos compartidos. Se han estudiado alteraciones a nivel de procesos biológicos implicados en la regulación de la transcripción genética, en el crecimiento y proliferación celular y en el desarrollo, estabilidad y funcionamiento sináptico. Algunos síndromes genéticos en las que ambas entidades se encuentran asociadas se enumeran en la Tabla 3.<sup>37</sup>

Tabla 3. Síndromes genéticos asociados a TEA y epilepsia
<ul style="list-style-type: none"><li>● Variaciones en el número de copias<ul style="list-style-type: none"><li>○ Síndrome de duplicación del cromosoma 15q11-q13 de herencia materna</li><li>○ Trisomía 21 (Síndrome de Down)</li><li>○ Síndrome de Phelan-McDermid/Delección SHANK3</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Mutaciones de genes individuales<ul style="list-style-type: none"><li>○ Síndrome X frágil</li><li>○ Complejo Esclerosis Tuberosa</li><li>○ PTEN</li><li>○ MECP2 (Anteriormente denominado Síndrome de Rett)</li><li>○ CDKL5</li><li>○ FOXP1</li><li>○ MEF2C</li><li>○ CASK</li><li>○ SCN2A</li></ul></li></ul>

Los datos sobre la prevalencia de epilepsia entre los niños con TEA y viceversa permanecen poco claros. La red de monitoreo de autismo y otros trastornos del neurodesarrollo (ADDM) del CDC la estimó en un 16% en el 2002. Otras publicaciones reportaron que un 20-25% de niños con autismo desarrollan epilepsia. Un estudio reciente basado en datos poblacionales reportó un 44% de niños con TEA y diagnóstico de epilepsia, y un 54% de epilépticos con TEA.<sup>37</sup>

La coexistencia de ambos trastornos fue asociada a una mayor severidad de los síntomas del TEA. El 11-39% de los pacientes con TEA que padecen epilepsia, son más propensos a tener una deficiencia en la socialización más marcada que aquellos en quienes no se identifica esta comorbilidad. A su vez, las crisis epilépticas podrían confundirse o pasar inadvertidas a causa de las dificultades en la comunicación e interacción social, empeorando aún más el pronóstico.<sup>4</sup>

El TEA y la epilepsia, se asocian con frecuencia a otros trastornos del neurodesarrollo, retraso del desarrollo neurológico, DI y trastornos de conducta. La DI es un factor de riesgo para epilepsia en los pacientes con TEA, siendo la tasa de epilepsia tres veces mayor en las personas con TEA y DI que

en las que presentan sólo TEA. Otras variables que incrementarían el riesgo son mayor edad, sexo femenino, pobres habilidades lingüísticas y antecedente de regresión de pautas del neurodesarrollo.<sup>37</sup>

Los trastornos del sueño están presentes en el 50-80% de los niños con TEA y se correlacionan con problemas de conducta durante el día; los que a su vez, exacerbaban los síntomas nucleares del TEA.

Considerando que la conducta disruptiva o los cambios del comportamiento pueden expresar comorbilidades clínicas y la frecuencia del compromiso gastrointestinal en esta población, debe sistematizarse el interrogatorio sobre hábito evacuatorio, historia de constipación y dolor abdominal recurrente a fin de evitar demoras en el diagnóstico y el agravamiento de los síntomas.

Las anormalidades del sistema inmune a nivel de citoquinas, inmunoglobulinas, inflamación, activación celular y autoinmunidad fueron implicadas en el TEA. Además, niveles alterados de citoquinas fueron asociados con la severidad de los problemas de conducta.<sup>4</sup>

## Justificación

La forma de manifestación y severidad de los síntomas del TEA difieren ampliamente entre los individuos. Esto hace que la terapéutica deba seleccionarse en forma individualizada.

El tratamiento incluye terapias conductuales, psicosociales, educativas y farmacológicas que varían dependiendo de la edad y el nivel de desarrollo.<sup>9 36</sup>

La evidencia actual sugiere que la terapia conductual junto con las intervenciones mediadas, implementadas a edades tempranas y en modalidad intensiva, constituyen el gold standard para tratar los problemas de conducta relacionados con el autismo, ya que reduce la agresividad y conductas autoagresivas.<sup>4 38 39</sup> Los costos de implementación y de ejecución son altos, ya que requieren de mucho tiempo y terapeutas capacitados; lo que las hace inaccesibles para algunos pacientes, sobre todo en el ámbito hospitalario.<sup>4 5</sup>

El tratamiento farmacológico ha sido utilizado como coadyuvante a las intervenciones conductuales.<sup>3</sup>

No existe tratamiento farmacológico efectivo para los síntomas nucleares del TEA, pero los psicotrópicos se utilizan comúnmente en la práctica clínica para aliviar la irritabilidad, los berrinches, la hetero y autoagresividad, la hiperactividad, la impulsividad, los trastornos del estado de ánimo y el retraimiento social.<sup>3 36</sup>

Las drogas más utilizadas son los psicoestimulantes, seguidos por los antipsicóticos.<sup>10</sup> De estos últimos, el más frecuentemente indicado en consultas ambulatorias es la risperidona (42,1%) (Olfson et al. 2012).<sup>40 41</sup>

Aproximadamente 20% de los pacientes con TEA exhiben irritabilidad y agresión de grado moderado a severo. Estos síntomas obstaculizan la implementación de las terapias y afectan sus resultados a largo plazo.<sup>42</sup>

Houghton y col. (2017)<sup>14</sup> informaron que aproximadamente 2/3 de la cohorte estudiada (N 93.639) recibía al menos una medicación psiquiátrica, y más de 1/3, dos o más drogas. El número de

fármacos aumentaba con la edad de los pacientes, con un promedio de 1,4 fármacos para los niños de 0 a 12 años y 3,1 para los adolescentes entre 13 y 18 años.<sup>10</sup>

Los únicos medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la irritabilidad y las conductas desafiantes asociadas al TEA son la risperidona y el aripiprazol, clasificados como antipsicóticos atípicos.<sup>3 4 9 43</sup> La risperidona fue aprobada en 2006, para niños entre 5 y 16 años.<sup>3 4 5 41 42 44 45 46</sup>

Los AP atípicos o de segunda generación fueron desarrollados para reducir la incidencia de efectos adversos extrapiramidales (EPS).<sup>45</sup>

Algunos autores han estudiado la relación entre la serotonina (5-HT), la dopamina (DA) y la noradrenalina (NA) y la respuesta al tratamiento con AP atípicos observada en los pacientes con TEA; y argumentan que la eficacia podría estar relacionada con la habilidad de este grupo de drogas de actuar sobre más de un sistema de neurotransmisores. La afinidad que presentan por los receptores de 5-HT tiene un efecto protector sobre los síntomas y signos extrapiramidales. Esto es una ventaja sobre los antipsicóticos típicos, como el haloperidol, que ejercen su efecto a través del antagonismo de los receptores postsinápticos de DA.<sup>47</sup>

La habilidad de estas drogas de disociarse rápidamente de los receptores de DA reduce el riesgo de efectos indeseables a nivel del SNC.<sup>48</sup>

El hallazgo de hiperserotoninemia en un porcentaje significativo de individuos con diagnóstico de TEA apoya la teoría de que la serotonina podría ser un blanco clave en la farmacoterapia de este trastorno. La DA ha sido asociada a ciertas funciones como la atención, la motivación y la planificación y la disregulación dopaminérgica se ha observado en esta población.

El efecto farmacodinámico de la risperidona es ejercido a través de un fuerte antagonismo sobre los receptores serotoninérgicos 2A de la corteza frontal y más débil sobre los receptores dopaminérgicos D2 localizados en la vía mesolímbica. También ejerce un bloqueo moderado sobre los receptores adrenérgicos alfa-1 y leve sobre los adrenérgicos alfa-2 y H1 de la histamina.<sup>41</sup> No producen efectos sobre los receptores muscarínicos ni provoca efectos adversos anticolinérgicos.<sup>49</sup>

Luego de su administración oral, la risperidona se absorbe casi completamente a nivel del tracto gastrointestinal, hallándose en heces sólo 1% de la droga sin modificación. Posee una alta biodisponibilidad (70-90%), alcanzando su pico de concentración entre 1-2 horas después de la toma. Su absorción no se ve afectada por los alimentos, pudiendo ser administrada con o sin ellos. Se une fuertemente a proteínas plasmáticas (90%) y es liposoluble, por lo que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Posee una farmacocinética lineal. Su vida media es de 3 horas y es metabolizada por el hígado, mediada por la enzima citocromo P450, fundamentalmente CYP2D6, con hidroxilación a 9-hidroxisperidona, que es tan activa como la risperidona y posee una vida media de 20 horas. CYP3A4 también ejerce este efecto, aunque en menor medida. El metabolito activo es removido por excreción renal, mientras que el 80% del clearance de la molécula sin cambios ocurre por vía extrarrenal (metabolismo hepático).<sup>41 44</sup>

La risperidona es generalmente bien tolerada. La frecuencia de aparición de efectos no deseados es dosis-dependiente.<sup>4</sup> Al igual que otros antipsicóticos puede producir en más del 10% de los casos una amplia variedad de efectos adversos. Se reportaron somnolencia, incremento del apetito, fatiga, rinitis, infecciones del tracto respiratorio superior, vómitos, tos, incontinencia urinaria,

aumento de la salivación, constipación, fiebre, Parkinsonismo, distonía, dolor abdominal, ansiedad, náuseas, mareos, sequedad bucal, temblor, rash, acatisia y dispepsia.

Aunque la ganancia de peso es común, lo que frecuentemente provoca la discontinuación del tratamiento es la somnolencia.<sup>4</sup> El incremento de peso puede asociarse, a largo plazo, a otros problemas médicos como diabetes mellitus, hiperlipidemia e hipertensión.<sup>50</sup>

Además, provoca EPS dosis-dependiente en 60-70% pacientes a dosis mayores a 6 mg/día.<sup>41</sup> No obstante, con dosis bajas o moderadas, el riesgo parece ser menor que con los antipsicóticos de primera generación. (Tasman et al. 2008).<sup>51</sup>

La elevación de los niveles séricos de prolactina es frecuente a raíz del antagonismo dopaminérgico y puede provocar una amplia variedad de síntomas como galactorrea, ginecomastia, trastornos menstruales, disfunción sexual, infertilidad, hirsutismo y osteopenia en adultos, así como compromiso del crecimiento y maduración sexual en niños.<sup>49</sup>

Las reacciones evidenciables por discontinuación del tratamiento son somnolencia, náuseas, dolor abdominal, mareos, vómitos, agitación y acatisia.<sup>49</sup>

Con relación al embarazo, es clasificada como categoría C y sólo debe usarse si los beneficios superan los potenciales riesgos sobre el feto.<sup>49</sup>

La molécula activa se excreta a través de la leche materna, por lo que las mujeres medicadas no deberían amamantar.<sup>49</sup>

## Objetivos

### Objetivo primario:

- Evaluar la respuesta clínica al tratamiento con risperidona en una población de niños y adolescentes con trastorno del espectro autista asistida en el servicio de Neurología Infantil del HPC.

### Objetivos secundarios:

- Describir las características demográficas y comorbilidades de la población expuesta al tratamiento.
- Identificar los motivos de la indicación y la forma de implementación.
- Determinar la tolerabilidad y los efectos adversos.
- Establecer las causas de abandono.

## Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo desarrollado en el servicio de Neurología Infantil del HPC de la ciudad de Rosario.

En el periodo comprendido entre febrero de 2014 y febrero de 2017 se revisaron las historias clínicas de pacientes ambulatorios con diagnóstico de trastorno del espectro autista en tratamiento

con risperidona. Las mismas se obtuvieron de la base de datos de consultorios externos del hospital y del registro de atención diaria del servicio de Neurología Infantil.

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 2 y 17 años, diagnóstico de TEA confirmado, tratamiento con risperidona en dosis adecuada y registro correcto sobre respuesta beneficiosa y efectos adversos, referidos por el familiar acompañante.

Las variables analizadas fueron: sexo, edad, enfermedades comórbidas, tratamientos concomitantes, edad al inicio del tratamiento con risperidona, motivo de la indicación, dosis inicial y terapéutica, respuesta beneficiosa, efectos adversos y tolerabilidad, duración del tratamiento y causas de discontinuación. Estos datos fueron volcados en una tabla utilizando el programa Excel para su posterior análisis.

Se excluyeron los pacientes en cuyas historias clínicas no se consignaron los datos a evaluar.

#### Definiciones operativas

Efecto beneficioso: Mejoría en la intensidad y frecuencia de los síntomas de la enfermedad, así como de los problemas de conducta asociados, a partir de la incorporación de la medicación.

Efecto adverso: Reacción nociva o no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica. (ANMAT)

Respuesta positiva al tratamiento: Aparición de efectos beneficiosos a partir de la incorporación de la medicación.

Respuesta parcial al tratamiento: Mejoría de los síntomas que no alcanza a modificar la calidad de vida del paciente y su entorno.

Respuesta negativa al tratamiento: Ausencia de efectos beneficiosos a partir de la incorporación de la medicación.

Tolerabilidad: Grado en el que un paciente puede «tolerar» o aceptar los efectos adversos.

Comorbilidad: Ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona. (OMS)

Medicación concomitante: Drogas indicadas para el tratamiento de las patologías comórbidas.

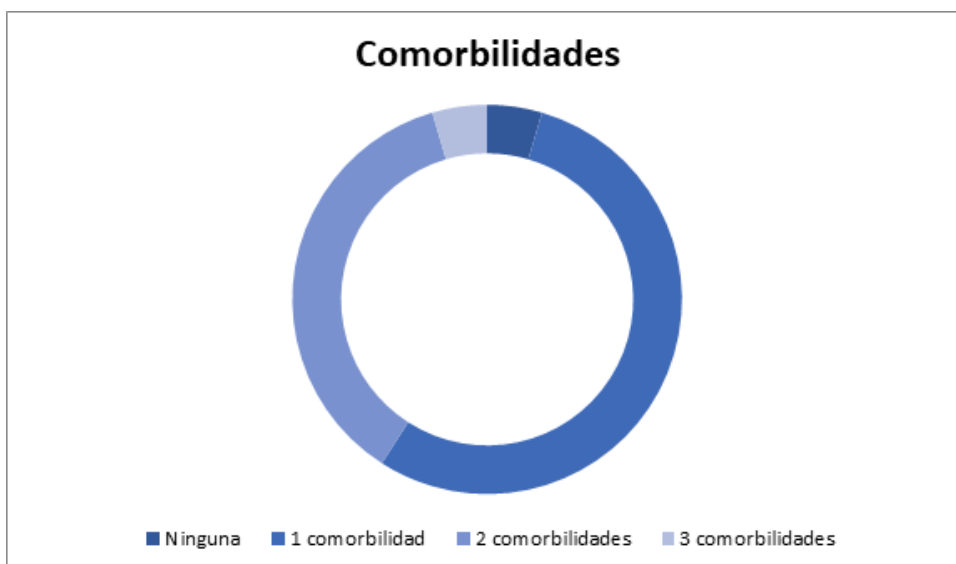
#### Resultados

Se revisaron las historias clínicas de pacientes asistidos en el Servicio de Neurología Infantil del HPC de la ciudad de Rosario entre febrero de 2014 y febrero de 2017.

22 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, el 91% correspondió al sexo masculino y el 9% al femenino. La edad mínima fue de 4 años y la máxima de 17, con un promedio de 10 años.

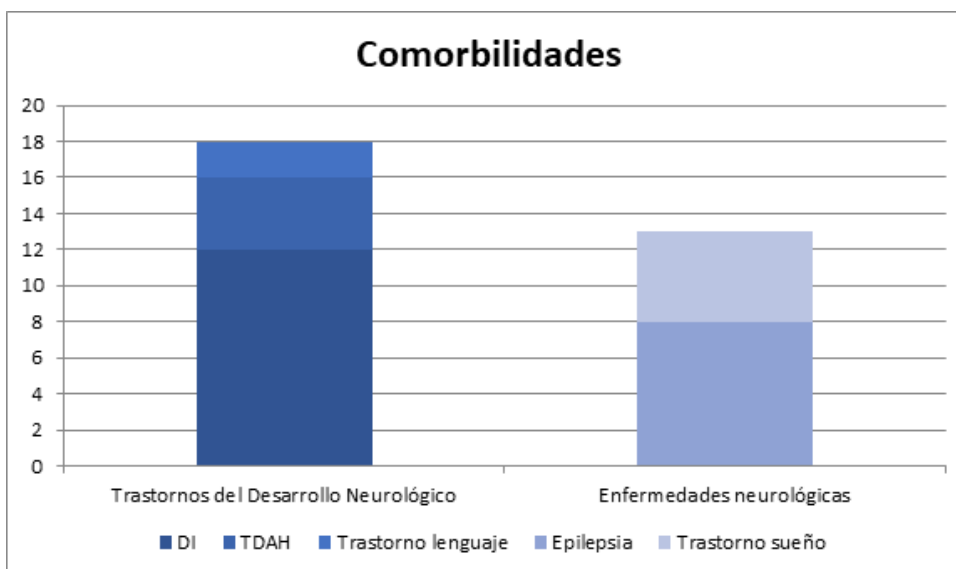
Todos los pacientes excepto uno presentaron comorbilidades. Doce pacientes (54%) asociaron un único diagnóstico adicional, ocho pacientes (36%) manifestaron 2 trastornos comórbidos y un paciente (5%) sumó un total de 3 comorbilidades. (Gráfico 1)

Gráfico N° 1.



Se identificaron trastornos del neurodesarrollo en 18 pacientes (82%) y enfermedades neurológicas en 13 pacientes (59%). Entre las primeras, 12 asociaban DI, 4 TDAH y 2 trastorno del lenguaje. Dentro del segundo grupo, 8 correspondían a epilepsia y 5 a trastornos del sueño. Ninguno presentó comorbilidades psiquiátricas. (Gráfico 2)

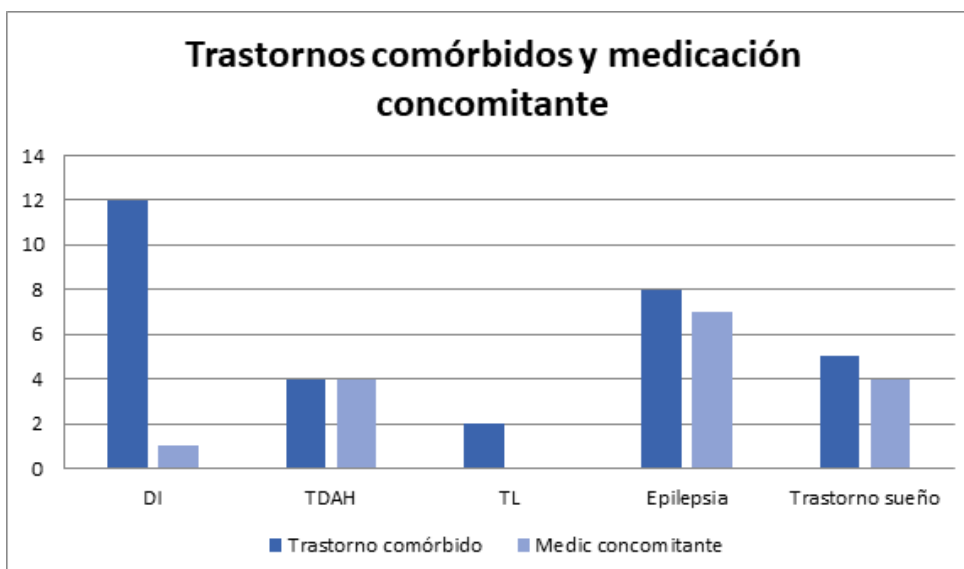
Gráfico N° 2.



La asociación comórbida más frecuente, registrada en 5 pacientes, fue epilepsia + DI. Las siguientes DI + trastorno del sueño; TDAH + trastorno del sueño; DI + TDAH y epilepsia + trastorno del sueño + trastorno del lenguaje, fueron identificadas en 1 paciente por cada una.

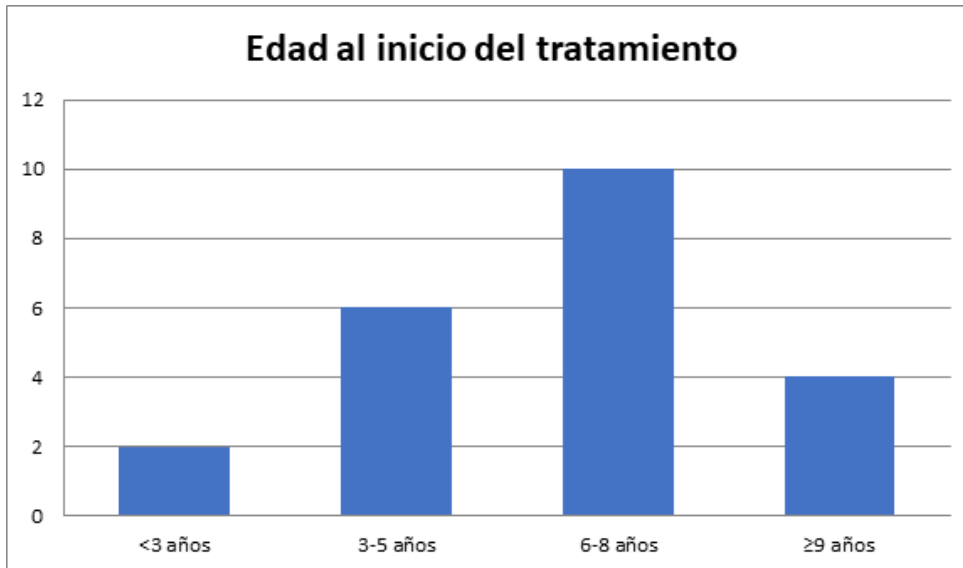
Entre los 21 pacientes que manifestaron comorbilidades, 14 recibían tratamiento con otras drogas (67%), 9 de ellos con 1 fármaco, y 5 con 2. Las indicaciones comprendieron drogas antiepilépticas (DAES) en 7 pacientes, psicoestimulantes en 4 (metilfenidato (MTF), 4 recibían melatonina y 1 un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (atomoxetina). (Gráfico 3)

Gráfico N° 3.



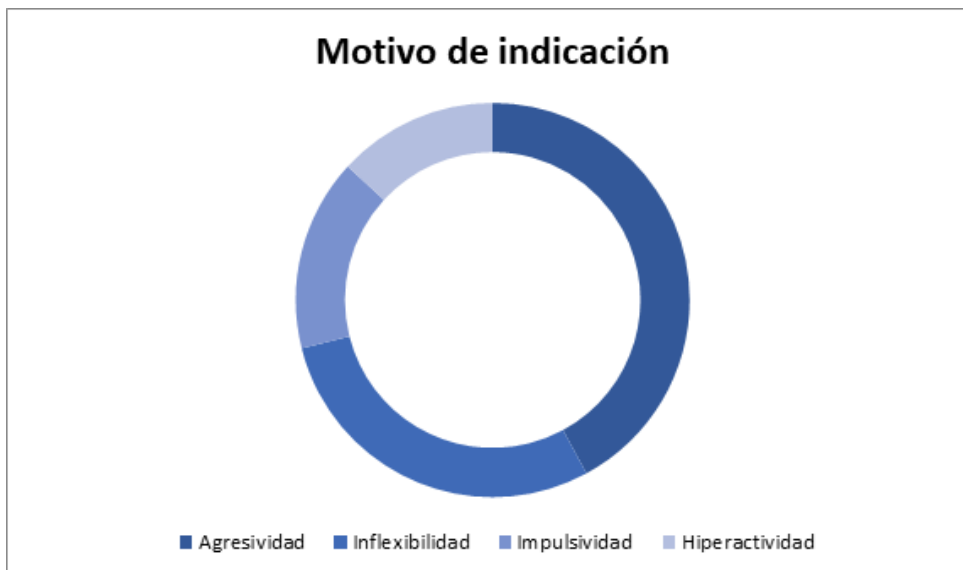
La edad al inicio del tratamiento con risperidona fue de 2 a 11 años, con un promedio de 6 años. (Gráfico 4)

Gráfico N° 4.



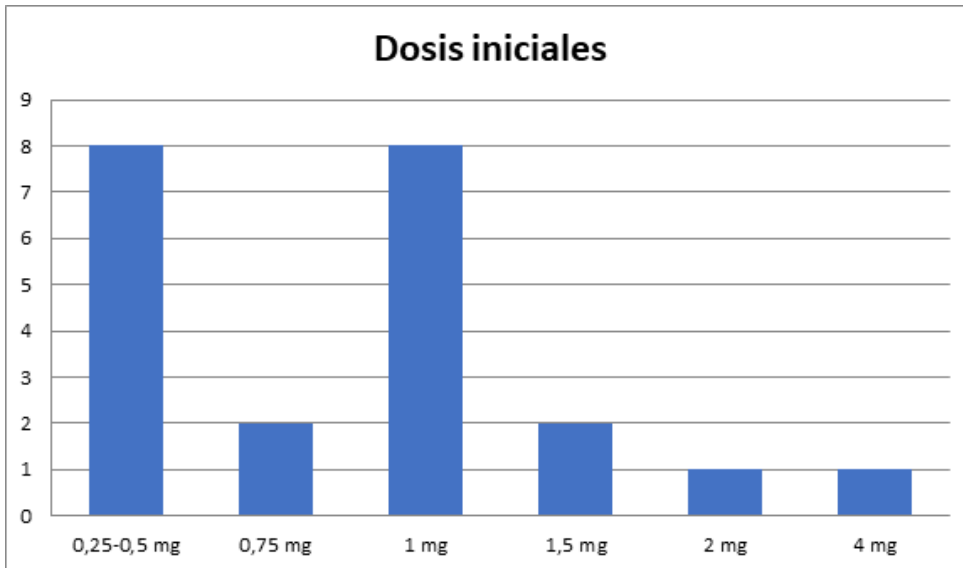
El motivo de indicación del fármaco se circunscribe a cuatro síntomas principales: agresividad, inflexibilidad, impulsividad e hiperactividad. Un total de 16 pacientes manifestaron agresividad, 11 inflexibilidad, 6 impulsividad y 5 hiperactividad. (Gráfico 5)

Gráfico N° 5.



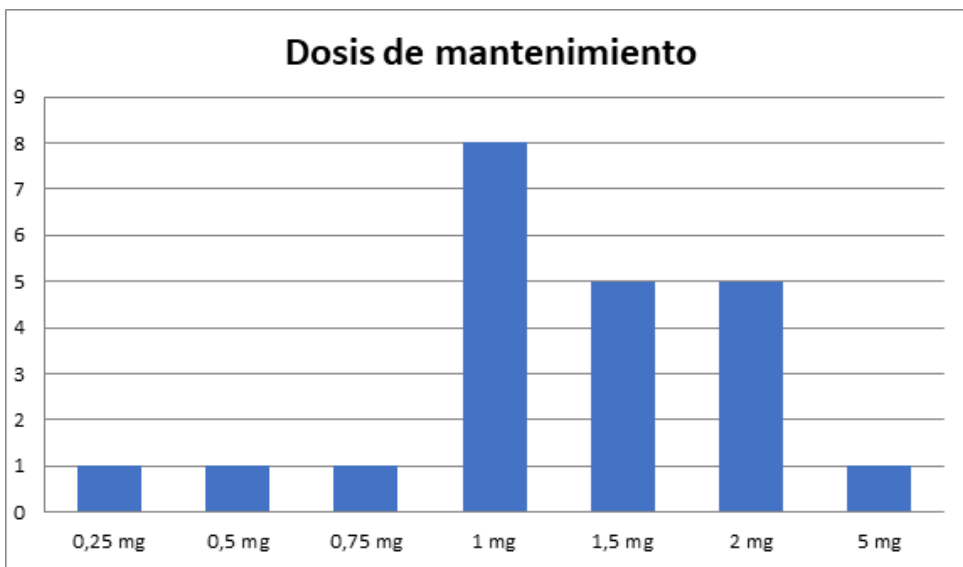
El rango entre las dosis iniciales indicadas fue de 0,25 a 4 mg/día. Ocho pacientes comenzaron el tratamiento con dosis de 0,25-0,5 mg; dos pacientes con 0,75 mg; ocho con 1 mg; dos con 1,5 mg. y los dos restantes con 2 y 4 mg. respectivamente. (Gráfico 6) No pudo ser documentado el esquema empleado en el incremento de dosis.

Gráfico N° 6.



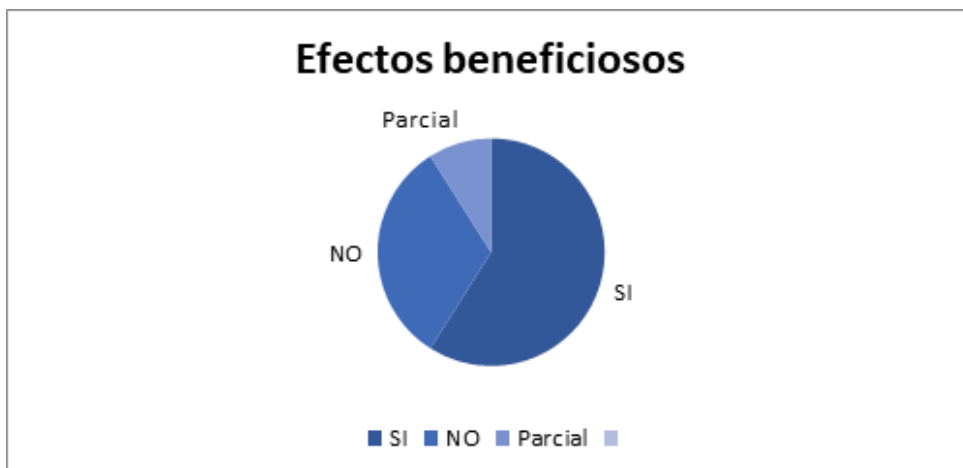
La dosis de mantenimiento varió entre 0,25 y 5 mg/día. (Gráfico N° 7)

Gráfico N° 7.



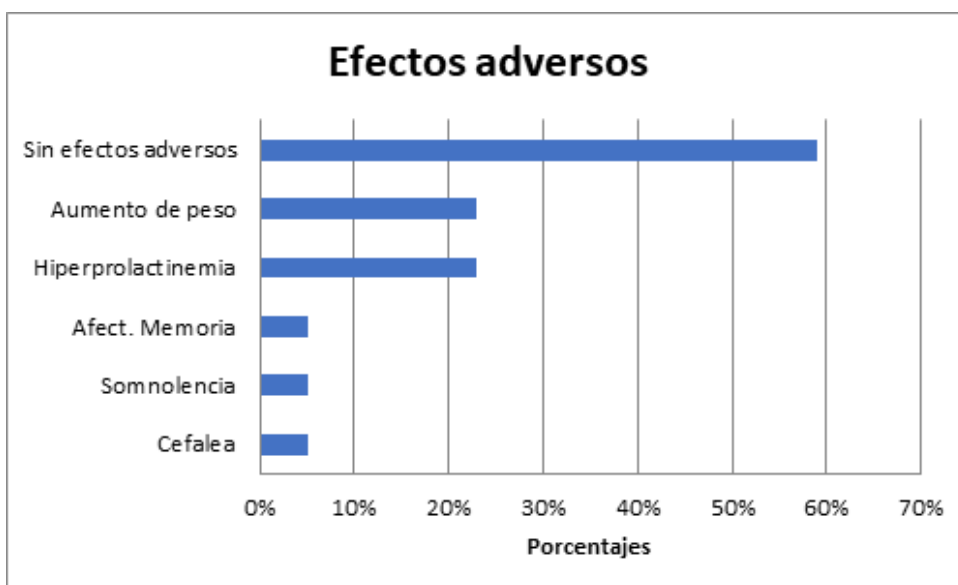
En 13 pacientes (59%) se evidenció una respuesta positiva luego de iniciado el tratamiento. En 2 la mejoría fue parcial (9%) y en 7 pacientes (32%) no hubo cambios en la conducta a partir de la incorporación de la medicación. (Gráfico 8)

Gráfico N° 8.



No se reportaron efectos adversos en 13 pacientes (59%). El aumento de peso y la hiperprolactinemia constituyeron las manifestaciones no deseadas más frecuentes, observadas 5 pacientes respectivamente (23%). (Gráfico 9)

Gráfico N° 9.



El incremento de peso no fue significativo en ninguno de los casos, por lo tanto, este signo no fue motivo para la suspensión del fármaco.

De los 5 pacientes que presentaron hiperprolactinemia, en 1 se disminuyó la dosis de risperidona, al considerarse este efecto dosis-dependiente, en 2 niños se suspendió el fármaco e indicó aripiprazol, y en 2, previa consulta con el servicio de endocrinología, no se modificó la conducta terapéutica .

Por otro lado, 1 paciente presentó cefalea (5%), 1 somnolencia diurna (5%) y 1 disminución de la memoria a corto plazo (5%). Ninguno de estos efectos colaterales requirió modificación de la prescripción de risperidona.

No se evidenciaron efectos adversos serios.

La tolerabilidad del tratamiento fue del 86% (19 pacientes). Discontinuaron el mismo, 3 pacientes; 2 presentaron hiperprolactinemia luego de 2 y 6 meses de tratamiento respectivamente, y 1 lo suspendió sin indicación médica al cabo de 3 años y medio, probablemente por presentar una hiperprolactinemia sintomática (hirsutismo).

Tabla 4. Resumen de los resultados obtenidos.

N° paciente	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Efectos beneficiosos	Efectos adversos	Tolerabilidad
1	0,5 mg	1 mg	NO	NO	SI
2	0,25 mg	1,5 mg	Parcial	NO	SI
3	1 mg	1,5 mg	Parcial	NO	SI
4	0,5 mg	1,5 mg	SI	AP/Cefalea	SI
5	1 mg	2 mg	NO	AP	SI
6	0,75 mg	0,75 mg	SI	AP	SI
7	1 mg	1 mg	SI	NO	SI
8	4 mg	5 mg	NO	HP	SI
9	0,25 mg	1 mg	SI	NO	SI
10	0,5 mg	1 mg	SI	SD/ HP	NO
11	1 mg	1,5 mg	SI	HP	NO
12	1,5 mg	2 mg	NO	NO	SI
13	0,75 mg	1 mg	SI	NO	SI
14	1,5 mg	2 mg	NO	NO	SI
15	0,5 mg	0,25 mg	SI	NO	SI
16	1 mg	2 mg	SI	NO	SI
17	1 mg	1,5 mg	NO	NO	SI

18	2 mg	2 mg	SI	NO	SI
19	1 mg	1 mg	SI	HP	NO
20	0,5 mg	1 mg	NO	NO	SI
21	0,5 mg	0,5 mg	SI	AP/DM	SI
22	1 mg	1 mg	SI	AP/HP	SI
AP: Aumento de peso. SD: Somnolencia diurna. HP: Hiperprolactinemia. DM: Disminución de memoria a corto plazo					

## Discusión

De la muestra estudiada el 91% fueron varones, hecho que corrobora la prevalencia del TEA en el sexo masculino.

Los datos sobre comorbilidades muestran variabilidad entre los estudios referentes al tema. Una de las mayores dificultades para el diagnóstico es la falta de instrumentos diseñados para tal fin. El test BISCUIT (Baby and Infant Screen for Children with Autism Traits) Parte II fue desarrollado para descartar psicopatologías comórbidas en niños de 16 a 37 meses. Otro formulario disponible es el ASD-CC (The Autism Spectrum Disorders Comorbidity-Child Version).<sup>52</sup> Al aplicar este último, Mannion et al. (2013)<sup>53</sup> encontraron una patología comórbida en el 46% de los niños con TEA y al incluir la DI, este número ascendió al 78,7%.

Unos años antes, Joshi et al. (2010)<sup>54</sup> utilizaron el K-SADS-E (Listado de trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar) y compararon niños con TEA con un grupo control de igual sexo y edad. Hallaron una diferencia significativa de comorbilidades entre ambos e informaron que el 95% de los niños dentro del espectro tenía 3 o más comorbilidades psiquiátricas y el 74% manifestaba 5 o más.

Reportes más recientes estimaron una coexistencia del 50% del TEA con otra condición médica o psiquiátrica.<sup>11</sup>

El 95% de nuestra cohorte presentaba alguna patología comórbida, valor que se ajusta a lo expresado en la bibliografía.

Desde la introducción de la clozapina en el mercado estadounidense en el año 1990, varios AP atípicos fueron desarrollados y testeados.<sup>55</sup> A partir de allí y hasta la fecha, la prescripción de este grupo de fármacos ha incrementado notablemente, representando el 84% de los AP recetados en 1995 y el 93% en 2008.<sup>56</sup> En pacientes pediátricos en consultas ambulatorias, la risperidona resultó ser la más comúnmente indicada (42%).<sup>57</sup>

La FDA recomienda una dosis inicial de risperidona de 0,25 mg/día en niños con peso <20 kg, y de 0,5 mg/día en quienes los superan. Luego de un mínimo de 4 días, podría incrementarse a 0,5

mg/día en los <20 kg y 1 mg/día en los ≥20 kg. Esta dosis debería mantenerse durante un mínimo de 14 días. En los pacientes que no manifestaron una respuesta clínica suficiente, podría considerarse un aumento de dosis de a 0,25 mg/día en los <20 kg y de a 0,5 mg/día en los ≥20 kg, con intervalos de 2 o más semanas. Sugiere tener especial precaución con el ajuste de dosis en niños que pesen menos de 15 kg.

Este organismo recomienda, además, que una vez alcanzada una respuesta clínica suficiente y mantenida, debería considerarse una reducción gradual de la dosis para lograr un balance óptimo entre eficacia y seguridad. En caso de indicarse el tratamiento durante períodos prolongados, deberían re-evaluarse periódicamente los riesgos a largo plazo y beneficios para cada paciente en forma individual. Como aclaración, cita que la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos con TEA menores de 5 años no ha sido establecida.

De nuestra cohorte, 7 pacientes iniciaron el tratamiento antes de los 5 años.

La dosis inicial de risperidona indicada se mantuvo dentro de las sugeridas en 8 de nuestros pacientes.

Un relevamiento de ensayos clínicos de la FDA, demostró que el 90% de los pacientes que mostraron respuesta al tratamiento, recibían dosis de risperidona entre 0,5 y 2,5 mg/día.

La dosis terapéutica de risperidona utilizada en nuestros pacientes se mantuvo entre 0,25 y 5 mg/día, tal como lo expresan las recomendaciones actuales, y coincide con las utilizadas en otros ensayos clínicos.<sup>58 59</sup>

Una titulación lenta está asociada a menor aparición de efectos indeseables, como EPS.<sup>46</sup> En nuestros pacientes la forma de titulación no fue registrada en las HC, lo que no permite descartar que la aparición de efectos adversos esté asociada a la misma.

La eficacia de la risperidona para el tratamiento de la irritabilidad y agresión en el TEA ha sido demostrada.<sup>41 47 60 61</sup> Más recientemente otros autores lo corroboraron.

Kent et al. (2013)<sup>58</sup> examinaron la eficacia y seguridad de 2 dosis diferentes de risperidona en niños y adolescentes entre 5 y 17 años con diagnóstico de TEA. Para la medición de la respuesta, utilizaron, entre otros, el Listado de comportamientos aberrantes-Subescala de Irritabilidad (ABC-I). Observaron, en el grupo asignado a dosis alta (1,25-1,75 mg/día), mejoría al octavo día de tratamiento en la irritabilidad, funcionamiento global, síntomas obsesivo-compulsivos e hiperactividad en comparación con placebo. El grupo que recibió dosis bajas (0,125-0,175 mg/día) mejoró las conductas estereotipadas en comparación con placebo. Los efectos adversos hallados fueron somnolencia, sedación, incremento del apetito y del peso y se presentaron con más frecuencia en los que tomaban dosis altas que en los de dosis bajas o placebo. Los síntomas extrapiramidales y los cambios en los niveles de prolactina e insulina fueron mayores en el grupo de dosis alta.

Aman et al. (2015)<sup>59</sup> utilizaron una dosis promedio de 2,5 mg/día de risperidona y encontraron mejoría en las habilidades sociales, y otras conductas maladaptativas como agresividad, autoagresión, hiperactividad, agitación, y un descenso en la irritabilidad y problemas sensoriales. Los efectos adversos incluyeron enuresis, incremento del apetito y ganancia de peso.

En una revisión llevada a cabo por Williamson y col. (2017)<sup>9</sup> sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos médicos utilizados en el TEA, se concluyó que la risperidona produjo una mejoría

significativa en la conducta desafiante de estos pacientes a corto plazo (menos 6 meses de seguimiento) en comparación con placebo, y que ésta continuó constatándose a largo plazo (21 meses de seguimiento).

En nuestros pacientes, en el 59% se evidenciaron efectos beneficiosos con la incorporación del tratamiento, no pudiéndose valorar los aspectos mejorados individualmente por no contar con datos suficientes. Este resultado se aproxima al reportado por Maneeton y col. (2018)<sup>38</sup> en cuya revisión se analizaron 7 estudios randomizados controlados sobre el uso de risperidona como monoterapia en niños y adolescentes con TEA. La valoración de los resultados se realizó a través de escalas estandarizadas para autismo (Aberrant Behavior Checklist y Childhood Autism Rating Scale). Se demostró la eficacia de la risperidona en el tratamiento de los síntomas del TEA a corto y largo plazo y durante la fase de suspensión. En general, la tasa de respuesta fue del 70%. Asimismo, Coleman y col. (2019)<sup>10</sup> reportaron, a través de encuestas, un 68% de beneficio con el uso de risperidona.

En lo que respecta al perfil de efectos indeseables, la bibliografía en adultos supera ampliamente a los estudios publicados en población pediátrica. A pesar de esto, existe evidencia creciente de que los pacientes pediátricos son especialmente vulnerables a algunos efectos de los antipsicóticos, entre ellos incremento de peso, efectos cardiometabólicos (aumento del nivel de glucosa, triglicéridos y colesterol) e hiperprolactinemia.<sup>45 46 62</sup>

En los niños y adolescentes, los efectos adversos suelen aparecer durante los primeros tres meses de tratamiento. Se recomienda confeccionar una historia clínica personal y familiar, realizar determinaciones basales de los niveles séricos de lípidos y glucosa y medición de peso, talla, índice de masa corporal y tensión arterial. Correll (2008)<sup>63</sup> recomendó evaluar los parámetros cardiometabólicos al inicio, 3, 6 y 12 meses de tratamiento y cada 6 meses a partir de allí, a menos que se detecten anomalías.<sup>46</sup>

En nuestra población, los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron aumento de peso e hiperprolactinemia. Los registros fueron insuficientes para cuantificar el incremento de peso y para valorar los cambios metabólicos.

Cohen et al. (2012)<sup>45</sup> en su metaanálisis sobre incremento ponderal a corto plazo en pacientes tratados con risperidona, observaron una ganancia de peso de 2 kg promedio .

En coincidencia con nuestras observaciones, Maneeton y col. (2018)<sup>38</sup> hallaron al aumento de apetito y de peso como el evento no deseado más común, no evidenciaron efectos adversos serios e informaron una aceptabilidad y tolerancia del tratamiento con risperidona comparable con el placebo.

La hiperprolactinemia se asocia al tratamiento con risperidona.<sup>48</sup> En estudios de pacientes con TEA, hasta el 71% la desarrolla dentro de los primeros 2 meses, y más del 30% la sostiene entre el año o más desde el inicio del tratamiento.<sup>44</sup>

En lo que respecta a los síntomas extrapiramidales, solo 3 casos de disquinesia tardía provocados por AP atípicos fueron reportados en un metaanálisis que incluyó 10 estudios pediátricos a largo plazo, resueltos tras la discontinuación del tratamiento.<sup>44</sup>

Las encuestas de Coleman et al.<sup>10</sup> arrojaron un 68% de efectos indeseables, de los cuales 23% fueron severos.

## Conclusiones

La risperidona demostró ser un fármaco efectivo para el tratamiento de los trastornos de conducta asociados al TEA.

El rango etario varió entre los cuatro y diecisiete años, y la mayoría de los pacientes fueron varones. La casi totalidad de los pacientes presentaron comorbilidades neurológicas, fundamentalmente trastornos del desarrollo.

La agresividad y la inflexibilidad fueron los motivos de indicación del fármaco más frecuentes. Las dosis iniciales y de mantenimiento se ajustaron a los estándares internacionales.

La risperidona demostró seguridad. Los efectos adversos que predominaron fueron el aumento de peso y la hiperprolactinemia, siendo los mismos responsables de los escasos abandonos del tratamiento.

El diseño de estudios controlados, prospectivos y multicéntricos, permitirá obtener datos más concluyentes sobre la respuesta al tratamiento farmacológico con risperidona y sobre el pronóstico de los pacientes con TEA expuestos a intervenciones farmacológicas .

## Agradecimientos

A los docentes de la CPENI, por su vocación, dedicación y acompañamiento a lo largo de todos estos años.

A mis compañeras de la CPENI, por los momentos compartidos.

A la Dra. en Estadística Teresa Biso, por su aporte.

A mi familia, por su apoyo y contención incondicionales.

Sofía Peressini.

## Referencias bibliográficas

1. Baron-Cohen S. Leo Kanner, Hans Asperger, and the discovery of autism. *Lancet*. 2015; 386: 1329-30.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: fifth edition (DSM-5)*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013. p. 50-51.
3. Sanchack K & Thomas C. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician*. 2016; 94(12): 972-979.
4. Masi A, DeMayo M, Glozier N, Guastella A. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci. Bull*. 2017; 33(2):183–193.
5. De Vane C et al. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. *Pharmacotherapy*. 2019; 39(6):626–635.
6. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. 2009; 65: 591–598.

7. Devlin B & Scherer S. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Current Opinion in Genetics & Development.* 2012; 22:229–237.
8. Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha S, Sasse A & Sadek B. Current Enlightenment About Etiology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 304.
9. Williamson E, Sathe NA, Andrews JC, Krishnaswami S, McPheeters ML, Fennesbeck C, Sanders K, Weitlauf A, Warren Z. Medical Therapies for Children With Autism Spectrum Disorder—An Update. *Comparative Effectiveness Review No. 189.* (Prepared by the Vanderbilt Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00003-I.) AHRQ Publication No. 17-EHC009-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2017.
10. Coleman et al. Rating of the Effectiveness of 26 Psychiatric and Seizure Medications for Autism Spectrum Disorder: Results of a National Survey. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019; 29(2): 1-17.
11. Catalá-López et al. Prevalence and comorbidity of autism spectrum disorder in Spain: study protocol for a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Syst Rev.* 2019; 8:141.
12. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet.* 2014; 383(9920): 896–910.
13. Abdallah MW, Greaves-Lord K, Grove J, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen EL. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorders: Findings from a Danish Historic Birth Cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 20: 599–601.
14. Houghton R, Ong RC, Bolognani F. Psychiatric comorbidities and use of psychotropic medications in people with autism spectrum disorder in the United States. *Autism Res.* 2017; 10:2037–2047.
15. Mulas F, Roca P. Concordancias entre los trastornos del espectro del autismo y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol.* 2018; 66 (Supl 1): S91-6.
16. Rommelse N et al. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35: 1363–1396.
17. Polderman TJ, Hoekstra RA, Vinkhuyzen AA, Sullivan PF, Van der Sluis S, Posthuma D. Attentional switching forms –a genetic link between attention problems and autistic traits in adults. *Psychol Med.* 2013; 43: 1985-96.
18. Ronald A, Larsson H, Anckarsater H, Lichtenstein P. Symptoms of autism and ADHD: a Swedish twin study examining their overlap. *J Abnorm Psychol.* 2014; 123: 440-51.
19. Taylor MJ, Charman T, Ronald A. Where are the strongest associations between autistic traits and traits of ADHD? Evidence from a community-based twin study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015; 24: 1129-38.
20. Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. Regional Brain Enlargement in Autism: Magnetic Resonance Imaging Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996; 35: 530-6.
21. Geurts HM, Ridderinkhof KR, Scholte HS. The relationship between grey-matter and ASD and ADHD traits in typical adults. *J Autism Dev Disord.* 2013; 43: 1630-41.
22. Christakou A, Murphy CM, Chantiluke K, Cubillo AI, Smith AB, Giampietro V, et al. Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and with autism. *Mol Psychiatry.* 2013; 18: 236-44.
23. Sokolova E, Oerlemans AM, Rommelse NN, Groot P, Hartman CA, Glennon JC, et al. A causal and mediation analysis of the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD). *J Autism Dev Disord.* 2017; 47: 1595-604.
24. Berenguer-Forner C, Miranda-Casas A, Pastor-Cerezuela G, Roselló-Miranda R. Comorbilidad del trastorno del espectro autista y el déficit de atención con hiperactividad. Estudio de revisión. *Rev Neurol.* 2015; 60 (Supl 1): S37-43.
25. Cooper M, Martin J, Langley K, Hamshere M, Thapar A. Autistic traits in children with ADHD index clinical and cognitive problems. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014; 23: 23-34.
26. Rao PA, Landa RJ. Association between severity of behavioral phenotype and comorbid attention deficit hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorders. *Autism.* 2014; 18: 272-80.
27. Jang J, Matson JL, Williams LW, Tureck K, Goldin RL, Cervantes PE. Rates of comorbid symptoms in children with ASD, ADHD, and comorbid ASD and ADHD. *Res Dev Disabil.* 2013; 34: 2369-78.

28. Brown AC, Chouinard PA, Crewther SG. Vision research literature may not represent the full intellectual range of autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci.* 2017; 11:57.
29. Warriar V, Toro R, Chakrabari B, et al. Genome wide analyses of self-reported empathy: correlations with autism, schizophrenia, and anorexia nervosa. *Translational Psychiatry.* 2018; 35: 1-10.
30. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone A, et al. Neurodesarrollo y fenocopias del trastorno por déficit de atención /hiperactividad: diagnóstico diferencial. *Rev Neurol.* 2018, 66: 103-7.
31. Matson JL, Shoemaker M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil.* 2009; 30: 1107–1114.
32. Mulas F & Rojas M. Trastorno del desarrollo intelectual. Superposiciones con el Trastorno del Espectro Autista y el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. *Medicina (Buenos Aires).* 2018; 78 (II): 63-68.
33. Kaufman, A S, Kaufman, J C, & Lincoln, A J. Intellectual and cognitive assessment. In M. Hersen & R. T. Ammerman (Eds.), *Advanced abnormal child psychology*; 2000 (pp. 153–175). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum and Associates, Inc.
34. Joseph RM, Tager-Flusberg H, Lord C. Cognitive profiles and social-communicative functioning in children with autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psc.* 2002; 43(6):807–21.
35. Ankenman K, Elgin J, Sullivan K, Vincent L, Bernier R. Nonverbal and verbal cognitive discrepancy profiles in autism spectrum disorders: influence of age and gender. *Am J Intellect and Dev Disabil.* 2014; 119(1):84–99.
36. McPheeters M, Warren Z, Sathe N, Bruzek J, Krishnaswami S, Jerome R et al. A Systematic Review of Medical Treatments for Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2011; 127:e1312–e1321.
37. Lee B H, Smith T & Paciorkowski A. R. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 191–201.
38. Maneeton et al. Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14 1811–1820.
39. Eldevik S, Hastings RP, Hughes JC, Jahr E, Eikeseth S, Cross S. Meta-analysis of Early Intensive Behavioral Intervention for children with autism. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2009; 38: 439–450.
40. Olfson M, Blanco C, Liu S, Wang S, Correll CU. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69:1247–1256.
41. Lee et al., A Focused Review on the Treatment of Pediatric Patients with Atypical Antipsychotics. *Jour Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018; XX (XX):1-24.
42. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A, et al. Pharmacologic Treatment of Severe Irritability and Problem Behaviors in Autism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(s2).
43. Holloway K & Green T, *Comités de Farmacoterapia-Guía Práctica, Organización Mundial de la Salud, Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica, 2003*
44. Caccia S. Safety and Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics in Children and Adolescents. *Pediatr Drugs.* 2013; 15:217–233.
45. Cohen D et al. Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents. A Bayesian Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32: 309Y316.
46. De Hert M et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry.* 2011; 26: 144–158.
47. McCracken J T et al. Risperidone in Children with Autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med.* 2002; 347:314-21.
48. Pringsheim T, Lam D, Ching H & Patten S. Metabolic and Neurological Complications of Second-Generation Antipsychotic Use in Children. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drug Saf.* 2011; 34 (8): 651-668.
49. Chopko T C & Lindsley C W. Classics in Chemical Neuroscience: Risperidone. *ACS Chem Neurosci.* 2018; 9 (7), 1520-1529.
50. Boon-yasidhi V, Jearnarongrit P, Tulayapichitchock P & Tarugsa J. Adverse Effects of Risperidone in Children with Autism Spectrum Disorders in a Naturalistic Clinical Setting at Siriraj Hospital, Thailand. *Psychiatry Journal.* 2014; Article ID 136158, 4 pages.

51. Tasman A, Lieberman J, Key J, Maj M. *Psychiatry* (3rd ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd. Wiley Online Library, 2008. Retrieved September 9, 2018 from <https://www.wiley.com/en-us/Psychiatry%2C+3rd+Edition-p-9781119965404>.
52. Mannion A & Leader G. Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Res Autism Spectr Disord*. 2013; 7: 1595–1616.
53. Mannion A, Leader G, & Healy O. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 2013; 7: 35–42.
54. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: A large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord*. 2010; 40: 1361–1370.
55. Shen W W. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999; 40: 407–414.
56. Alexander G C, Gallagher S A, Mascola A, Moloney R M, Stafford R S. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995–2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20:177–184.
57. Olfson M, Blanco C, Liu S, Wang S, Correll CU. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69:1247–1256.
58. Kent J M et al. Risperidone Dosing in Children and Adolescents with Autistic Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43:1773–1783.
59. Aman M et al. Tolerability, Safety, and Benefits of Risperidone in Children and Adolescents with Autism: 21-Month Follow-up After 8-Week Placebo-Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(6): 482–493.
60. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004; 114: e641.
61. Sharma A, Shaw SR. Efficacy of risperidone in managing maladaptive behaviors for children with autistic spectrum disorder: A meta analysis. *J Pediatr Health Care*. 2012; 26:291–299.
62. Oshikoya K A. Adverse Events Associated with Risperidone Use in Pediatric Patients: A Retrospective Biobank Study. *Drugs - Real World Outcomes*. 2019; 6:59–71.
63. Correll C. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry*. 2008; 20(2):195–201.