

Eficacia y seguridad de la risperidona en el tratamiento agudo de las conductas disruptivas en pacientes pediátricos epilépticos

Dr. Eduardo Barragán-Pérez, Dr. Arturo Garza-Peña, Dr. Oscar Benavides-Guerrero,
Dr. Juan Hernández-Aguilar

Departamento de Neurología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Resumen

Introducción. Las conductas disruptivas son frecuentes en más de la mitad de los pacientes pediátricos con epilepsia, impactan sobre su funcionamiento psicosocial global y provocan el rechazo de la sociedad. El presente estudio plantea la posibilidad de coadyuvar en el tratamiento integral de los niños con epilepsia mediante el empleo de risperidona.

Material y métodos. Se seleccionaron pacientes pediátricos epilépticos (con epilepsia parcial o generalizada) que presentaban conductas disruptivas asociadas, hombres y mujeres con edades comprendidas entre los 5 y 14 años, captados en la consulta externa de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se realizó un estudio clínico abierto, prospectivo, con seguimiento durante 4 semanas. Se les administró risperidona, cuya eficacia se evaluó mediante las escalas de mejoría clínica global, la de Peers y la de ADHD-RS. Se midieron el número de crisis y los efectos secundarios con la escala de Yale.

Resultados. Se estudiaron 23 pacientes, 7 femeninos y 16 masculinos con una relación M:F de 1.5:1, todos con diagnóstico de epilepsia (parcial 19 y generalizada 4). La dosis promedio de risperidona fue de 0.75 mg/día, se hizo un seguimiento de 4 semanas, con respuesta favorable al final del mes en 91% de los pacientes. Los efectos indeseables observados fueron: incremento ponderal en 12 niños, además de síntomas extrapiramidales (discinesias de cabeza y cuello), sialorrea, sed y somnolencia.

Conclusión. En el manejo agudo de conductas disruptivas en pacientes pediátricos con epilepsia, la risperidona mostró ser efectiva y segura.

Palabras clave. Epilepsia; conductas disruptivas; risperidona.

Solicitud de sobretiros: Dr. Eduardo Barragán Pérez, Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 01-08-2005.

Fecha de aprobación: 09-12-2005.

Introducción

La epilepsia es una afección crónica caracterizada por la presencia de eventos clínicos súbitos, repetidos y generalmente espontáneos provocados por la descarga anormal de un grupo de neuronas,¹ que afecta aproximadamente de 1 a 2% de la población general.²

Es frecuente observar en este tipo de pacientes, independientemente de tipo de epilepsia, etiología o manejo farmacológico, la presencia de conductas disruptivas.³ Estas conductas se caracterizan por: agitación psicomotriz, comportamiento agresivo y de autoagresión, impulsividad, hiperactividad y desorganización; suelen persistir durante un largo período de tiempo e impactan de manera importante las actividades cotidianas.⁴

Aunque por lo general se implementan primero medidas terapéuticas de apoyo (v.g. terapia conductual), el tratamiento farmacológico sigue siendo la opción terapéutica más eficaz para este tipo de comorbilidad en pacientes epilépticos. El tratamiento va dirigido a controlar las conductas problemáticas, particularmente aquellas que interfieren con el aprendizaje, la socialización y el desarrollo del individuo.⁵ Además, se busca disminuir hiperactividad grave, agresión, autoagresión, berrinches, labilidad emocional, irritabilidad, estereotipias y comportamientos repetitivos.⁶

Los medicamentos no solo deben de ser efectivos sino también seguros. No se han reportado estudios o ensayos clínicos específicos para el manejo de conductas disruptivas en pacientes pediátricos epilépticos. De manera experimental, los neurolépticos han mostrado ser los más eficaces, sin que haya estudios prospectivos que demuestren su seguridad, únicamente su utilidad en casos aislados.⁷ Otros medicamentos que se pueden emplear son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos y alfa-adrenérgicos, los cuales poseen un potencial pro convulsivo.

Dentro de los neurolépticos, los más estudia-

dos son los típicos. La tioridazina y el haloperidol, potentes antagonistas de los receptores dopamínicos, sólo producen un control parcial sobre las conductas disruptivas; sin embargo, han presentado problemas al asociarlos con algunos antiepilépticos, además del riesgo de desencadenar crisis convulsivas y tener un bajo perfil de seguridad; son frecuentes los efectos colaterales, especialmente los cardiovasculares.⁸

A diferencia de los antipsicóticos típicos, los atípicos pueden bloquear los receptores postsinápticos de serotonina, lo que mejora su eficacia y protege en contra del desarrollo de efectos secundarios extrapiramidales. La risperidona, neuroléptico atípico de segunda generación,⁹ se ha utilizado con éxito en pacientes con trastornos graves del desarrollo o con conductas disruptivas y antisociales.^{10,11} Tiene un buen perfil de seguridad establecido en ensayos clínicos en pacientes con trastornos conductuales, los del espectro autista y en conductas disruptivas de menores con retardo mental.^{12,13} La dosis utilizada en tales estudios con risperidona es de 0.25 mg/día, con ajustes semanales e incrementos de 0.25 mg/dosis hasta un máximo de 2 mg/día. Sin embargo, no existe suficiente evidencia científica de su seguridad en pacientes pediátricos epilépticos.

Es muy importante valorar la eficacia de la risperidona, ya que el control y la regulación de la conducta de este tipo de pacientes permiten que se puedan integrar mejor a las exigencias de su entorno.

Material y métodos

Sujetos

Se procedió a realizar un ensayo clínico abierto y prospectivo, en un grupo de pacientes pediátricos epilépticos con conductas disruptivas, de ambos sexos, entre los 5 y 14 años de edad, atendidos en la consulta externa del Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, entre junio y diciembre de 2003.

Fueron consideradas “conductas disruptivas” todas aquellas manifestaciones que alteran la adaptación del paciente a su entorno, como: agresividad, autoagresión, problemas de socialización, dificultad con los padres, comportamientos opo- sicionistas-desafiantes, berrinches excesivos o pe- ríodos de agitación psicomotriz.

El protocolo fue aprobado por el comité de investigación del Hospital Infantil de México Feder- ico Gómez y se obtuvo de los progenitores con- sentimiento bajo información antes de iniciar la administración del medicamento. Se supervisó la adherencia al tratamiento y la seguridad del fár- maco en consulta externa.

Elementos clínicos de medición

Se corroboró el diagnóstico y tipo de epilepsia mediante evaluación clínica y electroencefalográ- fica (EEG), clasificándola como epilepsia parcial o generalizada. Independientemente de la etiología y del tratamiento establecido, se procedió a realizar una encuesta sobre las conductas disruptivas observadas por los padres, su frecuencia e in- tensidad. Se aplicó a éstos la escala de Overt (para agresión-autoagresión), la escala de Peers (para valorar relación al medio social), la escala de efectos extrapiramidales y parkinsonismo secun- dario (ESRS) y la escala para valorar inatención, hiperactividad e impulsividad en versión corta para padres (ADHD-RS), así como la escala de impresión clínica global (CGI) según el investiga- dor y según los padres.

La escala de Overt mide los síntomas de agre- sividad y autoagresión (personal y contra el medio ambiente) que presenta el sujeto y deter- mina la severidad del problema. La escala ESRS evalúa la presencia y gravedad de síntomas extra- piramidales (disonías-discinesias-temblores y parkinsonismo), con un límite desde ausente hasta grave.

La mejoría clínica de los problemas conductua- les fue definida por medio de la escala CGI, la cual fue determinada por los padres y el investigador. Se trata de una escala ordinal que va de 0 a 7 y

fue considerada de inicio positiva si tenía una pun- tuación de 4 ó más. Se utilizó de manera paralela una subescala de irritabilidad de una lista de cotejo para conductas aberrantes, la cual consiste de 15 preguntas que exploran: agresión, berrin- ches, agitación e inestabilidad emocional. La esca- la de ADHD versión corta para padres (ADHD- RS) consiste de 24 preguntas que evalúan la hipe- ractividad, impulsividad e inatención del individuo, según los padres, y califica la frecuencia con que se presentan estas condiciones (0 =nunca y 3 =siempre). Un puntaje por arriba de 30 fue con- siderado positivo.

Tabla de dosificación

Se procedió a iniciar con una dosis a 0.25 mg/día (independientemente del peso del paciente), la mitad de la cual se administraba vía oral cada 12 horas. La dosis se incrementó de manera gradual durante las siguientes tres semanas, aumentando 0.25 mg/día, hasta una dosis máxima de 1 mg/día. Se utilizó un esquema de dosificación con aumen- tos mayores en pacientes de más de 35 kg de peso; los incrementos se realizaron con 0.5 mg/día y se llegó a una dosis tope de 2 mg/día. Se permitió reducir la dosis según los efectos secun- darios, así como mantener la dosis para estable- cer la tolerancia al medicamento.

Metodología

Posterior a la valoración inicial, se procedió a tomar signos vitales, somatometría, conteo del número de crisis, EEG convencional, y número y dosificación de los medicamentos antiepilépticos (MAEs). Se realizaron de manera basal estudios generales de laboratorio (biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático general, nive- les de prolactina y niveles séricos de los MAEs).

Se practicó un seguimiento semanal durante las cuatro semanas que duró el estudio. En cada una de las visitas se evaluó la regulación, número y control de las crisis, tolerancia al medicamento y efectos secundarios, y se utilizó una escala clínica

global de mejoría, tanto por los padres como por el investigador.

A la cuarta semana se revaloraron las situaciones clínicas, se aplicaron otra vez las escalas, los exámenes generales de laboratorio y los niveles séricos de los MAEs, así como EEG. Se realizó una valoración final sobre el manejo y tolerancia de los pacientes a la risperidona.

Fueron considerados como patrones de mejoría una disminución de más de dos puntos en la escala de severidad clínica (CGI), una puntuación total menor de 25 en la escala de ADHD-RS y una disminución en el puntaje de la escala de Overt mayor de 25%.

Resultados

Se evaluaron un total de 34 pacientes, de los cuales 23 cumplieron criterios de ingreso al estudio. De éstos, siete fueron femeninos y 16 masculinos con una relación M:F de 1.5:1. El límite de edad fue de 5 a 14 años, la edad promedio fue de nueve años. Todos tenían diagnóstico de epilepsia (parcial 19 y generalizada 4). La mayoría de los niños tenía una epilepsia sintomática (91%); las etiologías más frecuentes fueron: encefalopatía hipóxico isquémica, neuroinfección, disgenesia cerebral, complejo de esclerosis tuberosa y accidente cerebrovascular. Todos los pacientes recibían terapia antiepiléptica, cuatro con monoterapia y el resto con politerapia (dos o más antiepilépticos). Los MAEs más frecuentemente utilizados fueron: ácido valproico, carbamazepina, topiramato y lamotrigina. De los pacientes, 65% se encontraban en control de las crisis convulsivas al momento del estudio y el resto presentaban desde dos hasta varios eventos epilépticos por semana. Al comparar los EEG iniciales y a las cuatro semanas no se reportaron modificaciones o incremento de la actividad epiléptica con el empleo de la risperidona.

La edad de inicio del trastorno disruptivo fue de dos a ocho años, predominando los problemas de socialización con síntomas impulsivos y proble-

mas conductuales (trastorno oposicionista-desafiante). También había alteraciones en los procesos de aprendizaje que, aunque no son propiamente conductas disruptivas, sí se observan frecuentemente en los pacientes epilépticos.

Sólo 34% de los niños había recibido algún tipo de tratamiento para sus problemas conductuales. De éstos, algunos habían utilizado apoyo farmacológico (27%), a base de neurolépticos típicos (tiotridazina) y de antagonistas alfa adrenérgicos (clonidina). En ambos casos, las respuestas habían sido pobres.

Se inició el tratamiento con risperidona a una dosis de 0.25 mg/día repartida en dos tomas, y se aumentó la dosis cada semana según la respuesta en el control de las conductas disruptivas. En la segunda semana mejoraron 56% de los pacientes, y en el resto se incrementó la dosis a 0.5 mg y se intentó manejar una dosis máxima de 1 mg/día. En la tercera semana mejoraron 78% de los menores y al final del mes mejoraron 91% de ellos.

En dos pacientes hubo necesidad de ajustar la dosis por recaída sintomática. De manera interesante, en tres pacientes que presentaban crisis convulsivas se observó mejoría en el control de éstas. En forma indirecta, y sin investigarlo propositivamente, 75% de los padres informaron de una mejoría en la atención y el aprendizaje.

Al finalizar la cuarta semana se realizó la última evaluación y se repitieron los estudios de laboratorio, los cuales no reportaron variaciones con respecto a los resultados iniciales. Se observó que todos los pacientes presentaban disminución de las conductas disruptivas en grados variables, así como mejoría en el apetito y en el sueño.

Los efectos indeseables reportados fueron: incremento ponderal en 12 pacientes (promedio de 2 kg), síntomas extrapiramidales (discinesias de cabeza y cuello), sialorrea, sed y somnolencia.

Discusión

Es frecuente observar trastornos de conducta y problemas de aprendizaje en los pacientes pediátricos que sufren epilepsia. A esto se suma la dificultad que presentan estos niños para su adaptación psicosocial, por lo cual es muy importante no solo controlar la epilepsia, sino favorecer la reintegración del individuo a su entorno social.

En la literatura científica se describe la frecuente asociación de epilepsia sintomática y trastornos de conducta, lo que se corrobora en la consulta de niños con epilepsia en el Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. También se ha comprobado que los trastornos conductuales son la comorbilidad más frecuente en este grupo de pacientes.

Es más común observar los problemas de comportamiento en las epilepsias sintomáticas, debido probablemente a que la lesión que provocan las crisis es la misma que producen las alteraciones conductuales. A diferencia de lo que ocurre en los adultos, donde se han reportado más los trastornos conductuales en las epilepsias parciales del lóbulo temporal, al parecer en los niños no hay una predominancia específica y se observan por igual en las afecciones globales secundarias a la encefalopatía hipóxico isquémica y en las lesiones del lóbulo frontal. En nuestro medio, las lesiones secundarias a la encefalopatía hipóxico isquémica y las neuroinfecciones constituyen la etiología más común.

Se conoce que el uso de medicamentos antiepilépticos puede favorecer la presencia de trastornos conductuales, de aprendizaje o de ambos. Sin embargo, aunque en este estudio no se investigó cuál de los fármacos podría propiciar estos problemas, se observó que la manifestación de la sintomatología era independiente al consumo de los MAEs. Se obtuvieron los niveles séricos de los medicamentos y después de un mes de tratamiento, no se reportaron modificaciones en los

del ácido valproico, carbamazepina y difenilhidantoína. Además, durante el tratamiento sólo en un paciente se agravaron las crisis convulsivas y en otros tres mejoraron sin necesidad de modificar las dosis de los antiepilépticos, lo cual habla indirectamente de la adecuada interrelación que puede existir entre la risperidona y los antiepilépticos. Esto sugiere un nivel de seguridad en cuanto a la interacción y la posibilidad de precipitar crisis convulsivas.

No hubo modificaciones importantes en signos vitales tales como frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o tensión arterial.

En 83% de los pacientes ocurrió un aumento del apetito y del peso (de 2 kg en promedio), lo cual tendió a estabilizarse en la cuarta semana de tratamiento. No se modificaron los resultados de los exámenes generales, glucemia incluida. En cuanto a los niveles de prolactina, se observó incremento de 89% de los mismos (diferencia entre los niveles basales y niveles finales); sin embargo, sólo en tres pacientes hubo elevación por arriba de dos veces de la línea basal, lo cual no se correlacionó con ningún síntoma específico.

De manera interesante, y aunque no se cuantificó con alguna escala específica, los padres reportaron mejoría en los procesos de aprendizaje y atención. Esto podría deberse, por un lado, a la regulación que produce la risperidona sobre los receptores D2 de la corteza cingulada anterior, que se ha relacionado con los procesos de aprendizaje y, por otro lado, a la modulación que el antiepiléptico produce sobre las conductas de agitación psicomotriz.

El trabajo no permite valorar el impacto de las medidas psicoeducativas o conductuales en el manejo de las conductas disruptivas de estos pacientes. Sin embargo, se considera que, a pesar de ser necesarias y parte fundamental de todo tratamiento en pacientes con epilepsia (especialmente la sintomática), la piedra angular de la regulación del comportamiento es el uso de fármacos.

Se puede concluir que los resultados obtenidos con el empleo de risperidona en el manejo a corto plazo de conductas disruptivas en estos pacientes pediátricos con epilepsia, sugieren que este antipsicótico puede ser efectivo y seguro. Además, puede tener un efecto positivo adicional al mejorar los procesos de aprendizaje y atención.

Sin embargo, se necesitan trabajos comparativos y de largo plazo para demostrar plenamente su eficacia y seguridad.

Es importante mencionar que éste es el primer trabajo sobre el uso de antipsicóticos atípicos en pacientes pediátricos con epilepsia reportado en la literatura científica.

RISPERIDONE IN THE TREATMENT OF ACUTE DISRUPTIVE BEHAVIOR IN PEDIATRIC PATIENTS WITH EPILEPSY

Introduction. Disruptive behavior (DB) is frequent in pediatric patients with epilepsy. This conduct impacts on the functioning of the children, and often leads to their social rejection. The objectives of this study were to observe the efficacy and safety of risperidone in the treatment of acute disruptive behavior in pediatric patients with epilepsy.

Material and methods. A clinical open label, prospective study with a month follow up was carried out. Pediatric patients with epilepsy (partial or generalized) and disruptive behavior, both gender, between 5 and 14 years of age seen in the neurology department, Hospital Infantil de Mexico, were enrolled. The efficacy was evaluated with CGI, Peers scale and ADHD RS. Number of seizures and secondary effects was evaluated with the same methods.

Results. A total of 23 patients, 7 females and 16 males enter the study with a relation M:F of 1.5:1. All the patients had epilepsy, either partial or generalized. The average doses of risperidone was 0.75 mg/kg/d, with an efficacy of 91% at the final of the 4 weeks follow up. The more frequent side effects were increase in weight in 12 patients, extrapyramidal symptoms (head and neck dyskinesias) sialorrhea, thirst and somnolence.

Conclusions. With these results, we support in this clinic open label study, the efficacy and safety of the use of risperidone in the management of acute disruptive behaviors in pediatric patients with epilepsy.

Key words. Epilepsy; behavior, disruptive; risperidone.

Referencias

1. Pellock JM. Managing pediatric epilepsy syndrome with new antiepileptic drugs. *Pediatrics*. 1999; 104: 630-3.
2. Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71: 899-916.
3. Barragán E. Daño neurológico y epilepsia: Estrategia y herramientas multidisciplinarias de apoyo. 2da. ed. México, D. F.: Editorial Linæ; 2004.
4. McCracken JT, McGough J, Shah B. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002; 347: 314-21.
5. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations (Review). *J Psych Res*. 2001; 35: 187-91.
6. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics*. 2002; 110: e34.
7. Gonzalez-Heydrich J, Pandina GJ, Fleischer CA. No seizure exacerbation from risperidone in youth with comorbid epilepsy and psychiatric disorders: a case series. *J Child Adolesc Psychophar*. 2004; 14: 295-310.

8. Barnard L, Young AH, Pearson J, Geddes J, O'Brien G. A systemic review of the use of atypical antipsychotics in autism. *J Psychophar*. 2002; 16: 93-101.
9. Simeon J, Milin R, Walker S. A retrospective chart review of risperidone use in treatment-resistant children and adolescents with psychiatric disorders (Review). *Progress in Neuro-Psychophar Biol Psychiatr*. 2002; 26: 267-75.
10. Walker S. Effects of risperidone on aberrant behaviour of persons with developmental disabilities: I. A double-blind crossover study using multiple measures. *Am J Men Retard*. 2001; 106: 525-38.
11. Silver JF, Sander H. Effects of the atypical antipsychotic risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: a meta analysis of controlled trials. *Europ Neuro Psychophar*. 2001; 11: 289-93.
12. Hellings JA, Zarcone JR, Crandall K, Wallace D, Schroeder SR. Weight gain in a controlled study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation and autism. *J Child Adolesc Psychopharma*. 2001; 11: 229-38.
13. Cohen S, Glazewski R, Khan S, Khan A. Weight gain with risperidone among patients with mental retardation: effect of calorie restriction. *J Clin Psych*. 2001; 62: 114-6.