
M.Vidal Formoso¹, F.Montañés Rada²

¹ Servicios de Salud Mental Distrito de Arganda del Rey. Madrid.

² Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

*Aripiprazol en el autismo:
seguridad y tolerancia*

Correspondencia:

Calle Higuera 10, portal 3, 1º C. 28232. Las Rozas.
Madrid.
margavi44@yahoo.es

*Aripiprazole in autism:
safety and tolerability*

RESUMEN

El objetivo de este estudio es hacer una revisión sobre la eficacia y seguridad de aripiprazol en el tratamiento de los síntomas de irritabilidad asociados al trastorno autista. También se revisa la mejoría en otros síntomas de la escala Aberrant Behavior Checklist (ABC).

Para ello hemos revisado tres estudios. Dos son aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, 8 semanas de duración, que evaluaban la eficacia de aripiprazol a dosis fijas (5mg/d, 10mg/d, 15mg/d) y a dosis flexibles (2-15mg/d) comparados con placebo. El tercer estudio fue un análisis post hoc de los dos anteriores y evaluó el efecto del aripiprazol en los 58 ítems de la escala ABC. Los resultados fueron significativos con aripiprazol en comparación con placebo en los siguientes ítems de la escala ABC y con todas las dosis de aripiprazol usadas: cambios rápidos de humor, gritos, patadas, movimientos repetitivos, bullicioso, constantemente corre o salta y tiende a ser excesivamente activos. Con la dosis de 15 mg /d se obtuvieron resultados significativos en un mayor número de ítems.

PALABRAS CLAVE: aripiprazol, tratamiento, niños, trastorno autista

ABSTRACT

The aim of this study is to do a review on the efficacy and security of aripiprazole in the treatment of symptoms of irritability associated with autistic disorder. Improvements in other symptoms included on the Aberrant Behavior Checklist (ABC) are revised as well.

In order to do this we have reviewed three studies. The first two are 8-week, randomized, double-blind, multi-center trials to evaluate the efficacy of both aripiprazole fixed doses (5 mg/d, 10mg/d, 15mg/d) and flexible doses (2-15mg/d) versus a placebo. The third study was a post hoc analysis of the two former, and it evaluated the effect of aripiprazol on the 58 items the ABC scale. The results were significant with aripiprazole versus a placebo on the following ABC scale items and with all aripiprazole doses used: mood changes quickly, cries/screams, stamps feet, repetitive movement, boisterous, constantly runs or jumps, and tends to be excessively active. Furthermore with the 15mg/d dose significant results were obtained for a greater number of items.

KEY WORDS: aripiprazole, treatment, children, autistic disorder.

INTRODUCCIÓN

El autismo, prototipo del espectro de los trastornos generalizados del desarrollo afecta a 2.2 niños de cada 1000 (1,2).

Muchos pacientes con trastorno autista experimentan irritabilidad, que puede manifestarse como agresiones, rabietas, cambios rápidos de humor, y comportamientos autolesivos.

La elección del tratamiento apropiado para los trastornos del espectro autista (TEA) es un tema complejo y controvertido, que hace dudar a familias y profesionales.

Risperidona (2009) y aripiprazol (2009) han sido aprobados por la U. S. Food and Drug Administration para el tratamiento de pacientes pediátricos con irritabilidad asociada con trastorno autista, incluyendo síntomas como heteroagresividad, autolesiones, rabietas y cambios rápidos de humor (3,4).

En España la risperidona está indicada para el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en trastornos de conducta en niños ≥ 5 años 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. El aripiprazol está indicado para la esquizofrenia en pacientes a partir de 15 años.

Nosotros centraremos este artículo en la revisión de la utilidad del aripiprazol en el trastorno autista, ya que el uso de risperidona ya ha sido ampliamente revisado en otros artículos (revisiones de la Health Technology Assessment Agency (HTA), la Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) y la Evidence-Based Medicine (EBM) (5-7).

En la actualidad el aripiprazol no tiene indicación en España para el tratamiento del autismo pero está pendiente de aprobación.

Aripiprazol es un antipsicótico atípico que ha demostrado eficacia y buena tolerancia en niños y adolescentes con esquizofrenia y trastorno bipolar en fase maníaca (8-11). Existen estudios que han mostrado que aripiprazol es eficaz en el tratamiento de comportamientos disruptivos en individuos con trastorno generalizado del desarrollo (12,13).

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado una revisión de tres artículos sobre

el uso de aripiprazol en el tratamiento de la irritabilidad asociada al trastorno autista. En un artículo se utilizó el aripiprazol a dosis fijas (5, 10, 15mg/d) (14), en otro las dosis eran flexibles (5-15mg/d) (15) y en el tercer artículo (16) se comparaban los resultados de los dos anteriores en los ítems de las 5 subescalas que componen la escala Aberrant Behavior Checklist (ABC) (17). La medida principal de eficacia en estos estudios fue la media del cambio en las puntuaciones de la subescala de irritabilidad de la escala ABC-I (subescala I, 15 ítems). Medidas secundarias de eficacia incluyeron el cambio medio en las subescalas de retirada social (subescala II, 16 ítems), comportamiento estereotipado (subescala III, 7 ítems), hiperactividad (subescala IV, 16 ítems), uso inadecuado del lenguaje (subescala V, 4 ítems). Todos los ítems fueron clasificados de 0 (no hay problema) a 3 (el problema es grave).

RESULTADOS

Los estudios anteriores fueron multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo. Ambos estudios demostraron que el aripiprazol es seguro y generalmente bien tolerado en el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos de conducta graves asociados al trastorno autista (14,15).

En el estudio a dosis fijas (14) fue la dosis de 15mg/d de aripiprazol la que obtuvo mejores resultados siendo significativa en comparación tanto con placebo como con las dosis menores de aripiprazol (5mg/d, 10mg/d) en un mayor número de los ítems evaluados. La proporción de pacientes con efectos secundarios no fue numéricamente mayor con la dosis de aripiprazol 15mg/d que con las dosis inferiores. Y el número de pacientes que abandonaron el estudio fue numéricamente inferior con la dosis de 15 mg/d que con dosis inferiores o placebo.

En el estudio de dosis flexibles (15) los investigadores podían administrar la dosis que ellos estimasen necesaria. Utilizaron de media 8.9 mg/d de aripiprazol y fue significativa frente a placebo en los ítems evaluados.

El tercer estudio que revisamos (16) evaluaba más exhaustivamente sobre qué ítems de la subescala de irritabilidad era eficaz el aripiprazol aunque también revisó otras subescalas de la ABC. Este estudio hacía una revisión de los resultados de los dos estudios anteriores y concluyó que fue la dosis de 15 mg/d del estudio de dosis fija la que obtuvo mayor significación estadística en casi todos los ítems de la subescala de irritabilidad excepto en

los ítems de: “autolesiones, ánimo depresivo y violencia física hacia él” en donde ninguna dosis de aripiprazol ni placebo de ninguno de los estudios fue eficaz.

Ronald N. Marcus et al (14) realizaron un estudio con dosis fijas de aripiprazol. Los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión al inicio fueron aleatoriamente asignados a recibir dosis de 5, 10, 15 mg/d de aripiprazol o placebo en una proporción 1:1:1.

La dosis inicial fue en todos los casos de 2 mg/d, la cual se pudo incrementar 5 mg/semanalmente hasta alcanzar la dosis asignada.

Todas las medicaciones psicotrópicas concomitantes fueron retiradas al menos 4 días antes (antipsicóticos, ansiolíticos, psicoestimulantes, estabilizadores del ánimo). Sí se permitieron dar benzodiazepinas para ansiedad, difenhidramina o hipnóticos no benzodiazepínicos para el insomnio. También se permitieron otras medicaciones psicotrópicas para imprevistos médicos. Benzotropina o propanolol se podían utilizar para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales pero debían ser retirados al menos 12 horas antes de aplicar escalas para valorar movimientos.

Criterios de inclusión: Los sujetos tenían edades entre 6 y 17 años y cumplían criterios de trastorno autista según el DSM-IV-TR. El diagnóstico fue corroborado por la Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (18). Presentaban además comportamientos tales como irritabilidad, agitación, autolesiones o una combinación de estos síntomas. Estos comportamientos y su severidad fueron cuantificados usando la Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) y por la Aberrant Behavior Checklist (ABC) Irritability subscale (17).

La subescala de irritabilidad de la ABC consta de 15 ítems tales como “autolesiones”, “agresividad hacia otros niños y adultos”, “irritable”, “estallidos de mal genio”, “ánimo depresivo”, “cambios de humor” y “gritos y chillidos inapropiados” en una escala que va del 0 (no problema) a 3 (severo). Los pacientes de la muestra tenían que tener una puntuación mayor o igual a 18 en la entrevista de screening inicial. También tenían que tener una puntuación mayor o igual a 4 en la CGI-S.

Criterios de exclusión: diagnóstico actual de trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión mayor, síndrome del cromosoma x frágil, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de Asperger, síndrome de Rett o trastorno

desintegrativo de la niñez. Otros criterios de exclusión incluyeron antecedentes de síndrome neuroléptico maligno, riesgo de suicidio, crisis epilépticas en el pasado, antecedentes de traumatismo craneoencefálico severo o de accidente cerebrovascular, historia concurrente de enfermedad médica inestable, pruebas de laboratorio anormales con relevancia clínica o hallazgos relevantes en el ECG, resistencia a los neurolépticos o hipersensibilidad a aripiprazol. Todos los pacientes tenían que pesar 15 Kg o más.

La principal medida de eficacia fue el cambio en las puntuaciones de la subescala de irritabilidad de la ABC. También se usaron medidas de eficacia secundarias: cambios en la escala Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I), cambios en otras subescalas de la ABC (retirada social, estereotipias, hiperactividad y habla inapropiada). La evaluación de seguridad se basó en la información sobre efectos adversos, signos vitales, hallazgos en el ECG, peso y pruebas de laboratorio. Para medir los efectos secundarios extrapiramidales se aplicó la Simpson-Angus Scale (SAS)(19), la Barnes Akathisia Rating Scale (20) y la Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) (21).

La media de edad de los sujetos fue de 9.7 años. Un total de 72 sujetos (33.3%) tuvieron tratamiento concomitante durante el estudio: la mayoría recibió analgésicos y antipiréticos, seguido por anticolinérgicos, ansiolíticos, hipnóticos, tranquilizantes y propanolol para el tratamiento de los efectos extrapiramidales.

En este estudio de 8 semanas, el aripiprazol fue eficaz para reducir la irritabilidad en los niños y adolescentes con trastorno autista que también presentaban irritabilidad, agitación, conducta autolesiva, o una combinación de estos síntomas. En todas las dosis, el aripiprazol mejoró significativamente la irritabilidad en comparación con el placebo, medido en la subescala de irritabilidad de la ABC. Los resultados de esta escala fueron corroboradas con la impresión clínica del médico a través de CGI-I. Además la dosis de 15 mg de aripiprazol demostró mejoría significativa respecto al placebo en la subescala de habla inapropiada de la ABC.

Todas las dosis de aripiprazol produjeron una mejoría significativamente mayor que el placebo en las subescalas de hiperactividad y estereotipias de la ABC. Se debe advertir, sin embargo, que estas subescalas no fueron diseñadas para detectar los síntomas asociados con las

dimensiones centrales del trastorno autista.

En este estudio se seleccionó una muestra de pacientes sintomáticamente complicados ya que se excluyeron a los sujetos diagnosticados de Síndrome de Asperger. Teniendo en cuenta los tamaños de muestra utilizados para cada grupo de dosis de tratamiento las desviaciones estándar conseguidas fueron muy buenas.

El aripiprazol fue generalmente bien tolerado en este estudio por lo cual la tasa de sujetos que finalizó el estudio fue alta y los abandonos debido a efectos secundarios fueron pocos (21 sujetos). No hubo abandonos en el grupo de aripiprazol debido a falta de eficacia pero sí en el grupo con placebo (un 5.8%).

Los acontecimientos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con aripiprazol fueron sedación, temblor, y aumento de peso, y éstos rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento. Todos los grupos de tratamiento con aripiprazol experimentaron ganancia de peso significativamente mayor que el grupo placebo y con la dosis de 15 mg/d además ascendió el índice de masa corporal significativamente respecto al placebo. Ningún sujeto abandonó el estudio por efectos secundarios en las pruebas de laboratorio. Todas las dosis de aripiprazol fueron asociadas a descenso de los niveles de prolactina en suero. No se observaron cambios relevantes en signos vitales ni en el ECG.

Los resultados aquí presentados tienen varias limitaciones. El estudio incluyó sólo sujetos con irritabilidad asociada con el trastorno autista, y la generalización de estos resultados a una población no irritable, o para tratar la irritabilidad asociada con otros TGD, es desconocida. Además, el diseño de múltiples dosis fijas no refleja la variedad de formas de dosificación que son posibles en la práctica clínica, proporcionando así una orientación limitada sobre la dosificación. Sin embargo, este diseño nos orienta hacia la dosis mínima eficaz y la dosis máxima tolerada. Este estudio es a corto plazo por lo que no permite extraer conclusiones en cuanto a beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo.

Por último, las conclusiones sobre los beneficios relativos de aripiprazol en comparación con otros antipsicóticos en esta población no pueden extraerse de las conclusiones de este estudio, y sería necesario realizar estudios comparando tratamientos activos.

En conclusión, aripiprazol fue efectivo y, en general bien tolerado en el tratamiento de la irritabilidad asocia-

da con trastorno autista en niños y adolescentes por un período de 8 semanas.

Owen R. et al (15), realizaron un estudio con dosis flexibles de aripiprazol a 98 pacientes de edades entre 6-17 años que cumplían criterios según el DSM-IV de trastorno autista y tenían comportamientos tales como rabietas, agresividad, autolesiones o combinaciones de estos. El diagnóstico fue corroborado por la Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (18). Se asignaron a los pacientes aleatoriamente a dosis de aripiprazol (5, 10, 15 mg/d) y placebo. Usaron escalas como Aberrant Behavior Checklist irritability subscale (ABC) (21), la Clinical Global Impression-Improvement score (CGI-I) y la Clinical Global Impression-Severity (CGI-S). También midieron la seguridad y tolerabilidad. Se inició el tratamiento en todos los casos con 2 mg/d de aripiprazol hasta llegar a la dosis objetivo de 5,10 ó 15 mg/d. El tratamiento duró 8 semanas, las dosis se podían aumentar cuando el investigador lo consideraba apropiado pero desde la 6ª semana no se pudo aumentar la dosis.

Todas las medicaciones psicotrópicas concomitantes retiradas y permitidas durante el estudio, los criterios de exclusión, las medidas de eficacia principales y secundarias, así como las evaluaciones de seguridad basándose en informes sobre efectos adversos fueron iguales al estudio anterior (14).

Las características demográficas de ambas muestras fueron similares con una media de edad de 9.3 años.

El 36.0% del grupo placebo y el 36.2% del grupo con aripiprazol recibieron fármacos concomitantes durante el estudio. Los más frecuentes fueron analgésicos y antipsicóticos, seguidos de hipnóticos y sedantes.

La retirada del estudio debido a falta de eficacia fue de 6 sujetos en el grupo placebo y de 1 sujeto en el grupo de aripiprazol. La discontinuación del tratamiento debido a efectos secundarios ocurrió en el 6.0% en el grupo placebo y en el 10.6% en el grupo con aripiprazol. Ningún paciente tuvo que suspender el estudio debido a cambios importantes en el ECG o en las pruebas de laboratorio.

Este estudio demuestra que el aripiprazol a dosis flexible es eficaz para reducir la irritabilidad en niños y adolescentes con trastorno autista y que manifiestan irritabilidad (rabietas, agresividad, autolesiones). El aripiprazol fue significativamente más eficaz que el placebo para tratar la irritabilidad como se vio en la subescala de irritabilidad de la ABC y desde la primera semana de tratamiento cuando todos los pacientes recibían 2mg/d.

También hubo mejoría significativa con aripiprazol en las medidas de la CGI-I y desde la primera semana. El aripiprazol también fue eficaz para reducir síntomas medidos en otras subescalas de la ABC como hiperactividad, estereotipias, o habla inapropiada pero deberíamos ser cautelosos ya que estas subescalas no están diseñadas específicamente para el trastorno autista. El aripiprazol fue generalmente bien tolerado y ningún paciente tuvo efectos secundarios severos. Los más frecuentes fueron cansancio y somnolencia. Pocos pacientes experimentaron efectos secundarios extrapiramidales y solo uno requirió medicación concomitante para tratarlos. Sí hubo ganancia de peso. También se observó descenso de los niveles de prolactina en suero pero las consecuencias clínicas son desconocidas. Las limitaciones de este estudio son que no pueden extraerse los beneficios de usar aripiprazol en lugar de otro antipsicótico. Sólo se incluyó pacientes con diagnóstico de trastorno autista por lo cual los resultados no se pueden generalizar a otros trastornos generalizados del desarrollo. El estudio solo duró 8 semanas por lo cual no sabemos la eficacia y seguridad del aripiprazol a largo plazo. Este estudio no permite averiguar la dosis mínima eficaz y la dosis máxima tolerada. En la última semana del estudio los pacientes del grupo de aripiprazol (n=39) recibían 2mg/d n=2, 5 mg/d (n=13), 10mg/d (n=16) y 15mg/d n=8.

El tercer estudio que revisamos (16) (20) fue un análisis post hoc de los resultados de los estudios expuestos anteriormente. Evaluó con más precisión cuales de los síntomas específicos de irritabilidad respondían al tratamiento con aripiprazol.

El aripiprazol produjo mejoría significativa en la puntuación total de la subescala de irritabilidad de la ABC-I en comparación con el placebo en ambos estudios. Se observó mejoría estadísticamente significativa con aripiprazol en comparación con placebo ($p < 0.05$) en los siguientes ítems de la subescala de irritabilidad de la ABC-I en ambos ensayos y en todos los grupos de tratamiento: “el humor cambia rápidamente, llora / grita, y patalea / golpea objetos”. Una mejoría significativamente mayor con aripiprazol en comparación con placebo ($p < 0,05$) también se observó en el ensayo con dosis flexibles y al menos en un grupo con aripiprazol del ensayo de dosis fija para estos ítems: “agresividad hacia otros, grita inapropiadamente, rabieta, irritabilidad, las demandas han de ser atendidas inmediatamente, llora ante mínimas

lesiones, y explosiones de mal genio”. En general fue la dosis de 15mg/d la que obtuvo mejoría significativa en mayor cantidad de ítems de la subescala de irritabilidad.

Aripiprazol produjo mejoría moderada en las medidas de la conducta autolesiva, pero estas mejorías no fueron significativamente mayores que con placebo en ninguno de los estudios.

El aripiprazol no demostró mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo en la puntuación total de la subescala de retirada social en ninguno de los dos estudios.

El aripiprazol produjo mejoría significativa en comparación con placebo en la puntuación total de la subescala de comportamiento estereotipado en ambos estudios. Con la dosis de 15 mg / d del estudio a dosis fijas se obtuvo mejoría significativa en un mayor número de ítems de la subescala.

También el aripiprazol produjo mejoría significativa en la puntuación total en la subescala de hiperactividad de la ABC.

El aripiprazol produjo mejoría significativa en el ítem “habla inapropiada” de la escala ABC-I en comparación con el placebo en el estudio de dosis flexibles y con la dosis de 15 mg/d en el estudio de dosis fija.

CONCLUSIONES

El aripiprazol demostró ser eficaz para reducir la irritabilidad en los niños y adolescentes con trastorno autista que también presentaban irritabilidad, agresividad, o una combinación de estos síntomas, como lo demuestran las mejorías estadísticamente significativas de las puntuaciones de las subescalas de la ABC en comparación con el placebo en dos estudios controlados con placebo (14,15).

En el estudio a dosis fijas fue la dosis de 15mg/d de aripiprazol la que obtuvo mejores resultados siendo significativa en comparación tanto con placebo como con las dosis menores de aripiprazol (5mg/d, 10mg/d) en un mayor número de ítems evaluados. La proporción de pacientes con efectos secundarios fue numéricamente menor con la dosis de aripiprazol 15mg/d que con las dosis inferiores. Y el número de pacientes que abandonaron el estudio fue numéricamente inferior con la dosis de 15 mg/d que con dosis inferiores o placebo.

En el estudio de dosis flexibles (15) los investigadores podían administrar la dosis que ellos estimasen necesaria. Utilizaron de media 8.9 mg/d de aripiprazol y fue significativa frente a placebo en los ítems evaluados.

Item	Aripiprazol												Placebo					
	Estudio dosis flexibles				Estudio dosis fijas				Estudio dosis flexibles				Estudio dosis fijas					
	Puntuación		Cambio medio desde el estado		Puntuación		Cambio medio desde el estado		Puntuación		Cambio medio desde el estado		Puntuación		Cambio medio desde el estado			
	Media	(SE)	Basal	(SE)	Media	(SE)	Basal	(SE)	Media	(SE)	Basal	(SE)	Media	(SE)	Basal	(SE)		
	2-15 mg/d n = 46				15 mg/d n = 53				n = 49				n = 49					
	29.6	(1.0)	-12.9	(1.4)	28.3	(1.0)	-14.4	(1.0)	30.8	(1.0)	-5.0	(1.4)	26.9	(1.0)	-8.4	(1.4)		
2	1.4	(0.2)	-0.7	(0.1)a	1.1	(0.2)	-0.6	(0.1)	1.5	(0.2)	-0.4	(0.1)	1.1	(0.2)	-0.5	(0.1)		
4	2.2	(0.2)	-0.9	(0.1)	1.8	(0.1)	-1.1	(0.1)	2.1	(0.2)	-0.3	(0.1)	2.0	(0.2)	-0.6	(0.1)		
8	2.4	(0.1)	-1.2	(0.1)	2.3	(0.1)	-1.3	(0.1)	2.3	(0.1)	-0.4	(0.1)	2.0	(0.1)	-0.7	(0.2)		
10	2.6	(0.1)	-1.1	(0.1)	2.4	(0.1)	-1.3	(0.1)	2.6	(0.1)	-0.4	(0.1)	2.4	(0.1)	-0.6	(0.1)		
14	1.9	(0.1)	-0.8	(0.1)	2.0	(0.1)	-0.9	(0.1)	2.3	(0.1)	-0.5	(0.1)	1.9	(0.1)	-0.6	(0.1)		
19	2.5	(0.1)	-1.2	(0.2)	2.3	(0.1)	-1.3	(0.1)	2.4	(0.1)	-0.4	(0.2)	2.0	(0.1)	-0.7	(0.2)		
25	0.7	(0.1)	-0.4	(0.1)a	0.8	(0.1)	-0.4	(0.1)	0.9	(0.1)	-0.1	(0.1)	0.8	(0.1)	-0.3	(0.1)		
29	2.5	(0.1)	-0.6	(0.1)	2.5	(0.1)	-0.9	(0.1)	2.4	(0.1)	-0.2	(0.1)	2.2	(0.1)	-0.5	(0.2)		
34	1.6	(0.2)	-0.7	(0.2)	1.7	(0.2)	-0.7	(0.1)	1.9	(0.2)	-0.1	(0.2)	1.6	(0.2)	-0.4	(0.1)		
36	2.1	(0.1)	-1.0	(0.1)	2.3	(0.1)	-1.1	(0.1)	2.3	(0.1)	-0.3	(0.1)	2.2	(0.1)	-0.7	(0.1)		
41	2.3	(0.1)	-1.3	(0.2)	2.1	(0.1)	-1.2	(0.1)	2.5	(0.1)	-0.4	(0.2)	1.9	(0.1)	-0.5	(0.2)		
47	2.3	(0.2)	-0.9	(0.2)	2.2	(0.1)	-1.2	(0.1)	2.4	(0.2)	-0.4	(0.2)	2.2	(0.2)	-0.6	(0.1)		
50	1.3	(0.2)	-0.6	(0.1)	1.1	(0.2)	-0.6	(0.1)	1.3	(0.2)	-0.3	(0.1)	1.1	(0.2)	-0.5	(0.1)		
52	1.4	(0.2)	-0.6	(0.1)	1.1	(0.2)	-0.6	(0.1)	1.4	(0.2)	-0.4	(0.1)	1.0	(0.2)	-0.5	(0.1)		
57	2.6	(0.1)	-1.0	(0.1)	2.6	(0.1)	-1.3	(0.1)	2.6	(0.1)	-0.4	(0.1)	2.6	(0.1)	-0.8	(0.1)		

Tabla 2. Cambio medio ajustado desde el estado basal a la semana 8 en las puntuaciones totales de las subescalas de la ABC.																								
Aripiprazol																								
Placebo																								
Estudio dosis flexible				Estudio dosis fija				Estudio dosis flexible				Estudio dos												
2-15 mg/d n ¼ 46				5 mg/d n=52				10 mg/d n=59				15 mg/d n=53				n=49								
ABC-I Item	Puntuación		Cambio medio desde el estado		Puntuación		Cambio medio desde el estado		Puntuación		Cambio medio desde el estado		Puntuación		Cambio medio desde el estado									
	basal (SE)		basal (SE)		basal (SE)		basal (SE)		basal (SE)		basal (SE)		basal (SE)		basal (SE)									
Subescala de aislamiento social	19.9	1.6	-7.9	1.2	17.7	-1.4	-5.8	1.2	16.8	-1.3	-4.9	1.1	18.9	-1.4	-7.9	(1.1) ^a	18.1	-1.6	-6.2	1.1	18.0	-1.5	-5.2	1.2
Subescala de comportamiento estereotipado	11.9	0.9	-4.8	0.6	11.4	-0.8	-4.5	0.7	11.6	-0.8	-4.2	0.6	11.6	-0.8	-4.5	0.7	10.7	-0.9	-2.0	0.6	10.7	-0.8	-1.8	0.7
Suescala de hiperactividad	34.1	1.4	-12.7	1.5	33.1	-1.4	-14.0	1.6	33.7	-1.3	-13.3	1.5	32.2	-1.4	-16.3	1.6	34.7	-1.4	-2.8	1.5	31.0	-1.4	7.7	1.7
Puntuación Total	7.0	0.6	-2.5	0.4	5.8	-0.6	-2.0	0.5	6.8	-0.5	-1.8	0.4	6.3	-0.5	-2.3	0.4	7.0	-0.6	-0.4	0.4	5.9	-0.6	-1.1	0.5

En el tercer estudio revisado por nosotros (16) se hace un análisis de los ítems individuales de la ABC-I lo que sugiere que la mejoría de la irritabilidad fue debido a mejoría en los comportamientos relacionados con las rabietas, incluyendo “el humor cambia rápidamente, llora / grita, y patalea / golpea objetos”. Estos ítems mejoraron significativamente con el tratamiento con aripiprazol en ambos estudios comparado con placebo. No existió mejoría estadísticamente significativa en el ítem “conducta autolesiva”, con aripiprazol en comparación con el placebo, aunque sí hubo mejoría numérica. Como las tasas basales de autolesiones eran bastante bajas en este estudio, es difícil determinar con precisión la consistencia y la magnitud de los efectos de aripiprazol para este tipo de comportamientos. Las tasas de discontinuación fueron similares en ambos estudios para todos los grupos de tratamiento. En la subescala de irritabilidad de la ABC-I fue la dosis de 15 mg /d en el estudio de dosis fija la que obtuvo mayor significación estadística en casi todos los ítems de la subescala. El aripiprazol también dio lugar a mejorías en los ítems de la subescala de Hiperactividad de la ABC-I relacionados con un exceso de actividad física, por ejemplo, “excesivamente activo, bullicioso, inquieto, incapaz de estarse quieto, constantemente corre o salta, y tiende a ser excesivamente activo”. Sin embargo, es importante señalar que este estudio no fue diseñado para medir los efectos del aripiprazol sobre la hiperactividad en sí misma y las conclusiones definitivas sobre la hiperactividad no se deben extraer de este análisis.

El aripiprazol fue generalmente bien tolerado en estos estudios a corto plazo. La mayoría de reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada y ocurrieron a principios del tratamiento. La sedación y la somnolencia tendieron a desaparecer con el tiempo. Sí hubo aumento de peso por lo cual los médicos deberían controlar el peso de sus pacientes.

La decisión de iniciar el tratamiento con medicamentos en niños con irritabilidad asociada al trastorno autista debería hacerse sólo después de una evaluación minuciosa de diagnóstico y discusión de los beneficios y riesgos.

El propósito de este análisis es proporcionar datos que pueden ser utilizados para ayudar a los médicos y cuidadores a evaluar la idoneidad de la terapia con aripiprazol basándose en los síntomas clínicos de cada individuo.

También debe tenerse en cuenta que la mayoría de los sujetos de estos estudios eran hombres, como era de esperar sobre la base de la mayor prevalencia de autismo en

los varones que las hembras. Como tal, la generalización de nuestros resultados a la población femenina es desconocida. Por último, este fue un estudio a corto plazo y aunque las mejoras en algunos elementos de la ABC fueron vistas durante la duración del estudio de 8 semanas, los efectos del aripiprazol en estos síntomas a largo plazo no pueden ser evaluados en este análisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1133–1141
2. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006;118(1). Available at: 1/e139
3. McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002;347(5):314–321
4. Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004; 114 (5). Available at: 5/e634
5. 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; 2003. p. 77.
6. Barnard L, Young A H, Pearson J, Geddes J, O'Brien G. A systematic review of the use of atypical antipsychotics in autism. *J Psychopharmacol* 2002; 16:93-101.37.
7. McCracken J T, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman M G, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; 347:314-21.
8. Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR, et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(4):441–446
9. Findling RL, Robb A, Nyilas M, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-con-

- trolled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(11):1432-1441
10. Biederman J, Mick E, Spencer T, et al. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2007;12(9): 683-689
 11. Biederman J, McDonnell MA, Wozniak J, et al. Aripiprazole in the treatment of pediatric bipolar disorder: a systematic chart review. *CNS Spectr*. 2005;10(2):141-148
 12. Valicenti - McDermott MR, Demb H. Clinical effects and adverse reactions of off-label use of aripiprazole in children and adolescents with developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16: 549-560.
 13. Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004; 14:455-463.
 14. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG: A placebo controlled fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:1110-1119, 2009.
 15. Owen R, Sikich I, Marcus R.N. Corey P, George L, McQuade R.D., Findling R.L. Aripiprazol in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009; 124; 1533-1540.
 16. Aman M G, Kasper W, Manos G, Mathew S, Marcus R, Owen R, Mankoski R. Line-item analysis of the Aberrant Behavior Checklist: results from two studies of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2010. Volume 20, Number 5:415-422.
 17. Aman MG, Singh NN. *Aberrant Behavior Checklist: Manual*. East Aurora, NY: Slosson Educational Publications; 1986
 18. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. *Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders*. *J Autism Dev Disord*. 1994;24(5):659-685
 19. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970; 212:11-19.
 20. G. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br j Psychiatry*. 1989; 154:672-676.
 21. Guy W. *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)*. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976: 534-537. US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338