

6

11254  
6

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

I.S.S.S.T.E.  
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

CENTRO MEDICINA NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**HALOPERIDOL VS FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS  
AUTISTAS.  
EVALUACION CLINICA DE LAS ABERRACIONES CONDUCTUALES.**

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALIDAD.

NEUROLOGIA PEDIATRICA.

PRESENTA  
DRA. ENEIDA PORRAS KATTZ.

285543

MEXICO, D.F. FEBRERO 2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

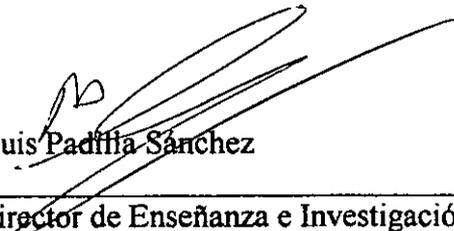


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

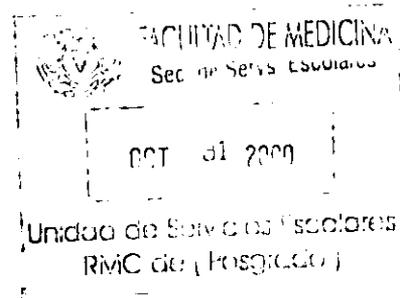
  
Dr. Luis Padilla Sánchez

Subdirector de Enseñanza e Investigación.



  
Dr. Juvenal Gutiérrez Mogtezuma

Jefe de Servicio Neurología Pediátrica  
Profesor Titular del Curso



Dra. Eneida Porras Katz

Autor.





## INDICE

Pág.

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Hipótesis.....	15
Justificación.....	16
Objetivo.....	17
Diseño de investigación.....	18
Materiales y métodos.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	24
Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	29
Anexos.....	32

## RESUMEN

HALOPERIDOL VS FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS AUTISTAS.

EVALUACION CLINICA DE LAS ABERRACIONES CONDUCTUALES.

**INTRODUCCION:** El autismo se agrupa en los Trastornos Generalizados del desarrollo. Presenta limitación de la interacción social recíproca, en la comunicación verbal y no verbal y marcada restricción en el repertorio de actividades e intereses. Se relaciona con alteraciones serotoninérgicas, de catecolaminas y opiodes endógenos. **OBJETIVOS:** Evaluar las modificaciones en la conducta posterior a uso de fluoxetina o haloperidol mediante la aplicación de la Escala de Conducta Aberrante (ABC) y describir los efectos indeseables. **MATERIALES Y METODOS:** Se estudiaron a 14 niños que cumplieron con criterios para trastorno autista de acuerdo al DSM IV. Se dividieron en dos grupos, 6 en el A (haloperidol) y 8 en el B (fluoxetina). Al A se le administró haloperidol (0.05 a 0.12 mg/kg/día); al B se le administró fluoxetina (0.5 a 1 mg/kg/día). El período de tratamiento fue 3 meses. Se aplicó la Escala de Conducta Aberrante al inicio y al final del estudio. **RESULTADOS:** La edad promedio fue para el grupo A de 6.2 años y para el B, de 9.8 años. En el grupo A el 100% de la muestra fueron masculinos; en el grupo B el 75% fue masculino y 25% fue femenino. Hubo autismo primario en 66.7% y 75% en grupo A y B, respectivamente. Para ambos grupos en la valoración basal se obtuvieron puntajes altos en la escala ABC. Hubo mayor mejoría con fluoxetina; sin embargo las diferencias entre ambos medicamentos no fueron estadísticamente significativas. El lenguaje no mostró ninguna mejoría. Los efectos colaterales de los medicamentos fueron: hiporexia, alteraciones en el sueño y acatisia. **CONCLUSIONES:** el haloperidol y la fluoxetina mejoran la sintomatología en el autismo, aunque no de manera significativa.

## ABSTRACT

HALOPERIDOL VS FLUOXETINA IN THE AUTISTIC CHILDREN TREATMENT.

BEHAVIOR ABERRATIONS CLINICAL EVALUATION .

INTRODUCTION: Autism is classified as a Pervasive Developmental Disorder. Its characteristics are: impairment in social interaction, communication and behavior. It is related with biochemistry disfunctions in serotonergic and adrenergic ways.

OBJECTIVES: To evaluate the changes in the behavior after the administration of haloperidol or fluoxetine using the Aberrant Behavior Scale and to describe the side effects of both drugs. METHODS: We studied to 14 children who had the DSM IV diagnosis.

They divided into 2 groups, 6 included in A group (haloperidol) and 8 in the B group (fluoxetine). The A group received haloperidol 0.05- 0.12 mg/kg/day and fluoxetine was administered to 0.5-1 mg/kg/day. The observation period was three months for both groups.

The ABC was applied to both of them at the beginning and at the end of the study .

RESULTS: The mean age in the A group was 6.2 years and 9.8 years in B group. In A group 100% were males; in the B group 75% was male and 25% was female. Primary autism was diagnosed in 66.75% of the patients in A group and in 75% for B group. Both groups got high points in each subscale. The patients got better results using fluoxetine;

nevertheless there wasn't differences with statistic significancy. The language did not show improvement. The side effects were hiporexy an sleep disturbs and acatisia.

CONCLUSIONS: Haloperidol and fluoxetine improve the sintomatology in autism, even though we couldn't demonstrate that was in a significative way . The best results were gotten taken fluoxetine. In language we did not observe any improvement

# HALOPERIDOL VS FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS AUTISTAS. EVALUACION CLINICA DE LAS ABERRACIONES CONDUCTUALES.

## INTRODUCCION.

El autismo es un trastorno generalizado del desarrollo caracterizado por limitación de la interacción social recíproca, limitación en la comunicación verbal y no verbal, así como marcada restricción en el repertorio de actividades e intereses(1).

Algunos autores han descrito al autismo como un espectro, definiéndolo como un grupo de trastornos del desarrollo de la función cerebral que tienen un amplio rango de conductas y gravedad (2) y bajo este rubro pueden encontrarse dentro de la clasificación del DSM IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales IV) al trastorno autista (autismo clásico), síndrome de Asperger, trastorno desintegrativo infantil (síndrome de Heller) y al trastorno de Rett.

## ANTECEDENTES HISTORICOS.

La primera descripción se debe al boticario del Hospital Bethlem Asylum, John Haslam, quien observó en 1799 a uno de los internos que jugaba aisladamente y se hablaba así mismo en tercera persona(3).

En 1943, Kanner describió a un grupo de 11 niños que característicamente tenían dificultad para relacionarse con las personas, retraso en el desarrollo del lenguaje, uso de lenguaje no comunicativo, patrón de juego repetitivo y habilidades inusuales aisladas.

Sin embargo, Kanner consideró que solamente dos aspectos tenían significancia diagnóstica: el aislamiento autista y la insistencia obsesiva en realizar la misma actividad. Kanner utilizó el término "autismo infantil" para describir al trastorno previamente descrito, y hasta entonces, no reconocido. Las investigaciones en las pasadas cinco décadas han cambiado el concepto original de un trastorno unitario (autismo infantil) al concepto actual de Trastorno Generalizado del Desarrollo, que tiene varios subtipos incluyendo el trastorno autista, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo infantil y trastorno generalizado del desarrollo no especificado.

En 1947 Bender relaciona al autismo con una encefalopatía subyacente, y Pasamaniack y Knobloch en 1961 proponen como etiología del autismo a alguna lesión cerebral durante el período de gestación o en el período perinatal. Investigaciones en la década de los 70s sobre neuroquímica, neurofisiología y anomalías neuroanatómicas condujeron a la aceptación del autismo como un trastorno del neurodesarrollo. En 1980 el autismo aparece dentro de las enfermedades clasificadas en el DSM III (Manual Diagnóstico y Estadístico para Trastornos Mentales III), pero no fue hasta 1986 en que Mariner describe factores genéticos y anomalías cromosómicas asociadas al autismo. Hunt y Dennis, en 1987, realizan la asociación, mediante estudios genéticos, del autismo con otros trastornos hereditarios, como esclerosis tuberosas y espasmos infantiles. Desde entonces y hasta la fecha son muchos los estudios genéticos que se han estado realizando para encontrar la base genética de esta enfermedad.

## EPIDEMIOLOGIA.

El autismo se puede observar antes de los 30 ó 36 meses de edad; ocurre en 1 de cada 1000 niños; se afecta más frecuentemente al sexo masculino en una relación de 3:1. El retraso mental con coeficiente intelectual menor a 70 se presenta en más del 75% de los niños autistas y la incidencia de crisis convulsivas es del 30%, más alta que en la población general.

## ETIOLOGIA Y FISIOPATOGENIA.

Aunque la descripción de Kanner sigue siendo de gran utilidad, la consideración etiológica de tipo psicodinámico que se postuló inicialmente al describir el síndrome, es actualmente insostenible. En la actualidad se piensa que, como en la mayoría de los síndromes conductuales, el autismo tiene una etiología heterogénea. El autismo, en una minoría de casos, puede asociarse a condiciones genéticas y no genéticas, como la rubéola, esclerosis tuberosa, síndrome de X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, etcétera, ninguno de los cuales invariablemente causa autismo. La alteración cromosómica más frecuentemente asociada es el síndrome del cromosoma X frágil, ya que 2 a 6% de los niños autistas pueden tenerlo, pero al menos 15% de los niños con dicho síndrome cumplen criterios para autismo. (5) Apoyando a la relación de factores genéticos con el autismo, se ha observado que los hermanos de niños autistas pueden tener hasta 50 veces más probabilidad de padecer el trastorno con respecto a la población general. Parece ser que los factores ambientales como los producidos perinatalmente juegan un papel etiológico menor (9).

La susceptibilidad genética a factores ambientales puede ser importante en la mayoría de los casos de etiología desconocida, la cual a veces se refiere como autismo primario (11).

En las imágenes de resonancia magnética de cráneo así como en los estudios de patología de los niños con autismo se ha encontrado, en algunos casos, aumento del volumen cerebral, lo cual sugiere un proceso disgenético más que uno destructivo (8). Algunos estudios de patología han encontrado vermis cerebeloso y lóbulos VI y VII de cerebelo con mayor tamaño. Otros autores han encontrado, en pocos pacientes, que las circunvoluciones son amplias y la cola del cuerpo calloso pequeña, lo cual sugiere atrofia. Los hallazgos en cerebelo son sorprendentes, dado que la existencia clínica de datos motores cerebelosos no caracteriza a los niños con autismo. Los estudios de Bauman(5) encontraron cambios sutiles en los circuitos límbicos (hipocampo, subíulum y corteza entorrinal, amígdala, cuerpos mamilares, septum y giro del cíngulo). Hay aumento en la densidad neuronal con cuerpos celulares pequeños. En cuanto a la patología química se ha encontrado un nivel aumentado de serotonina en la sangre en cerca del 25% de los pacientes con autismo, pero la correlación con los niveles cerebrales de serotonina es aún incierta. Esto se apoya por las respuestas conductuales favorables a los inhibidores de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina y la sertralina. Las vías dopaminérgicas se han implicado por la respuesta favorable de los automatismos (movimientos estereotipados) a los bloqueadores dopaminérgicos, como el haloperidol, así como la eficacia de los bloqueadores betaadrenérgicos, como el propranolol, en la disminución de la agresividad.

Otras teorías apuntan a niveles elevados de opioides endógenos que podrían explicar las conductas autoagresivas y contribuir con la presencia de otros síntomas autistas a través de vías serotoninérgicas y de otras vías hipotalámicas-neuroendócrinas, incluyendo la proopiomelanocortina, cortisol y oxitocina.

Las anomalías de la melatonina podrían explicar la frecuencia de los trastornos del sueño observada en estos niños. La evidencia bioquímica actual es aún especulativa y contradictoria. (7)

#### CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS.

La mayoría de los casos de autismo tienen una etiología desconocida (autismo primario) y en una minoría hay una causa genética o no bien identificada, como síndrome del X frágil, esclerosis tuberosa, rubéola congénita, etcétera. (autismo secundario).

Los niños con autismo presentan déficit en las siguientes áreas:

1. interacción social recíproca
2. comunicación verbal y no verbal
3. patrón restringido y repetitivo en conductas e intereses

Sin embargo, hay marcada variabilidad en la severidad de los síntomas en cada paciente, y la función cognitiva puede variar desde el retardo mental profundo hasta el rango superior en las pruebas convencionales de coeficiente intelectual.

Los criterios diagnósticos para el trastorno autista están señalados en el DSM IV (Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales) y se señalan en el anexo 1 (6).

Es importante señalar que las características conductuales que diferencian a los niños autistas de aquellos con otros problemas de desarrollo se relacionan con la sociabilidad, el juego, los impulsos y afectos, el lenguaje y la comunicación, así como el patrón de habilidades cognitivas.(7)

a) Conducta y juego.

Las características conductuales de un niño autista en el preescolar se ven claramente reflejadas en el empobrecimiento de su juego. Por lo general, manipulan los juguetes en vez de jugar con ellos; si son capaces de realizar algún juego imaginativo, éste suele ser la repetición de un escenario aprendido reiteradamente.

b) Sociabilidad.

La sociabilidad deficiente puede variar desde un completo desinterés por otras personas, que son ignoradas o tratadas como objetos, hasta un modo intrusivo de repetición de preguntas en un intento de mantener la interacción social en movimiento. Los niños pueden ser distantes y evadir las miradas o entrometerse en el espacio de otros, acercándose demasiado, tocándolos inapropiadamente, besándolos u oliéndolos. Sólo una parte de los niños autistas son nulos o severamente aislados afectivamente. El entorpecimiento de la experiencia afectiva puede deberse, en parte, al deterioro de sus impulsos comunicativos y a la decreciente efectividad de las penalidades y premios que modelan la conducta.

c) El lenguaje.

El lenguaje del niño autista es deteriorado; la comprensión y la praxis (uso del lenguaje) son siempre deficientes; el patrón más frecuente del funcionamiento cognitivo en el autismo muestra capacidades verbales disminuídas con mejores habilidades no verbales.

Con este patrón cognitivo, cuando las capacidades verbales son superiores a las habilidades espaciovisuales, se empobrece el pronóstico para logros escolares, competencia conductual y funcionamiento independiente como adulto. (9)

#### d) Memoria.

Muchos niños autistas tienen una memoria verbal y/o visoespacial superior. La ecolalia retardada, la repetición de comerciales de televisión y la habilidad precoz para recitar el alfabeto y decir historias palabra por palabra son testimonio de una memoria verbal superior, pero no de la habilidad del niño de comprender lo que está diciendo. La inusual capacidad de recordar caminos o el trazo de lugares visitados es testimonio de una excelente memoria espacial; asimismo, la limitada habilidad de estos niños para retener lo que los educadores tratan de enseñarles pueden reflejar sus limitaciones cognitivas, pero también manifiesta la disociabilidad de las capacidades mnésicas especializadas.

#### e) Atención.

Muchos niños autistas sufren significativos trastornos de atención. Pueden ser extremadamente perturbables, y manipulan un objeto tras otro sin jugar con ellos. Pero algunos de esos mismos niños pueden, durante un lapso extremadamente prolongado, mantener la atención en sus actividades favoritas.

#### f) Motricidad y percepción.

En cuanto al sistema motor, con la posible excepción de estereotipias y quizá de hipotonía, los déficits motores no son síntomas centrales de autismo, ya que no están invariablemente presentes y difieren de niño a niño de forma considerable. La estereotipia es una marca de autismo casi universalmente presente en todas las edades.

También se ha descrito que los niños autistas presentan anormalidades significativas en respuesta a una variedad de estímulos sensoriales. Estas anormalidades reflejan déficit perceptuales más que sensoriales primarios. Las anormalidades pueden ser secundarias a los defectos de atención, cognitivos o de motivación. Su grado y sus características son muy variables, lo que sugiere que los déficits sensoriales no son marcas centrales definitorias del síndrome, aunque la respuesta anormal pueda serlo. Por lo general, los niños autistas emplean mejor la modalidad visual que la auditiva.

#### g) Regresión .

En la mayoría de los niños el autismo es un trastorno no evolutivo del desarrollo de la función cerebral con un presumible origen intrauterino. Sus síntomas varían con la edad, pero ya son evidentes en la infancia. Una característica no explicada es que una significativa minoría de padres describen una regresión conductual en su niño. Incluso en retrospectiva, en los dos primeros años de vida, el comportamiento del niño y su desarrollo habían sido normales, o mucho más normales que en el momento del estudio. En algunos casos se presenta siguiendo a una inofensiva infección intercurrente, una convulsión o un cambio en las circunstancias de vida del niño, pero en la mayoría de los casos sin conocerse el episodio desencadenante, el desarrollo del niño se detiene o se produce una regresión. La pérdida del lenguaje y de las capacidades para juego y una menor sociabilidad contrastan con la preservación o el progreso de las habilidades motrices. La regresión (o meseta de desarrollo) tiene una duración que oscila entre pocos meses y varios años; luego se reanuda el desarrollo, aunque el niño queda con secuelas considerables. Se desconoce la causa de la regresión autista (7).

#### h) Autismo y epilepsia.

Durante la edad adulta, cerca de un tercio de las personas con autismo habrán tenido al menos dos crisis epilépticas no provocadas. El autismo puede seguir a los espasmos infantiles y al síndrome de Lennox Gastaut, pero en el autismo puede haber cualquier tipo de crisis. La posibilidad de epilepsia aumenta a través de la infancia con un pico durante la adolescencia y está ligada con retardo mental y déficit motor. Cerca del 10% de los niños diagnosticados con autismo presentan más tarde paroxismos electroencefalográficos como los observados en la afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau Kleffner) o estatus epiléptico durante el sueño de ondas lentas. Este patrón en el electroencefalograma puede asociarse con la aparición, más tarde, de un trastorno de regresión grave, conocido como trastorno desintegrativo, el cual tiene particularmente un pobre pronóstico (3).

#### EVOLUCION Y PRONOSTICO.

Los niños autistas enfrentan extremas dificultades interpersonales, conductuales, intelectuales y neurológicas cuando llegan a la adolescencia y adultez temprana. En estas etapas, la mayoría de los individuos autistas (60%) continúan gravemente discapacitados y son incapaces de llevar una vida independiente; cerca del 15% tienen buena adaptación social, un trabajo y están integrados a la sociedad y cerca de 25% tienen un ingreso intermedio, con cierto grado de independencia y sólo problemas menores de conducta. Aún aquellos con una buena integración social tienen dificultades interpersonales y presentan rarezas en su comportamiento. Cuando se desarrolla el lenguaje, éste tiende a ser concreto, repetitivo, literal y automático (4).

Los hallazgos de investigación con niños autistas apoyan las siguientes conclusiones con respecto al pronóstico:

- Existe evidencia sustancial de que los coeficientes intelectuales de los niños autistas en la infancia temprana son excelentes mecanismos de predicción de sus posteriores logros educativos y adaptación social. Los niños autistas con coeficiente intelectual inferior a 50 tienen un pronóstico muy pobre, mientras que cerca de la mitad de aquellos con coeficiente intelectual por encima de 70 muestran buena adaptación en la adolescencia y vida adulta.
- El nivel de desarrollo del lenguaje es otro factor importante para el pronóstico. Es probable un buen resultado si no se tienen graves incapacidades en la comprensión del lenguaje durante los años preescolares o si el niño tiene buen discurso para la edad de cinco años.
- Otros factores pronósticos incluyen la gravedad de la perturbación conductual en la temprana infancia, la variedad de patrones de juego, el tipo de escuela y la naturaleza de las interacciones familiares. El pronóstico es mejor con perturbación conductual menos grave, con cierto juego constructivo, con escolaridad adecuada, con una familia armoniosa y un electroencefalograma normal.

## TRATAMIENTO

Hoy en día hay consenso de que el autismo es un trastorno neurobiológico; sin embargo, no se ha identificado un marcador biológico específico que sea el causante de la enfermedad; tampoco se ha desarrollado ninguna modalidad de tratamiento específico, con la finalidad de curar, que esté basado en la causa.

La meta del tratamiento consiste en desarrollar mejores habilidades sociales y del lenguaje en niños que tienen discapacidades cognitivas. Los programas se deben diseñar para las necesidades únicas de cada niño. La enseñanza del lenguaje de signos es útil para mejorar la comunicación.

La evidencia de la relación entre factores neuroquímicos y los datos clínicos del autismo han dado apoyo al uso de fármacos en su manejo. El manejo psicofarmacológico incluye drogas que pertenecen a alguno de los siguientes grupos:

1. Agonistas/antagonistas de la 5-hidroxitriptamina: buspirona, trazodona.
2. Inhibidores selectivos de la recaptura de 5-hidroxitriptamina: clomipramina, fluvoxamina, fluoxetina.
3. Neurolépticos típicos: haloperidol y pimozida.
4. Neurolépticos "atípicos": clozapina, olanzapina, risperidona.

La fluoxetina es un potente inhibidor selectivo de la recaptura de 5-hidroxitriptamina que ha mostrado efectividad en el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo. En la población autista, la fluoxetina ha mejorado la tricotilomanía, la conducta ritualista, los síntomas depresivos y las conductas obsesivo compulsivas así como la sociabilización. Entre los efectos colaterales están la hiperactividad, agitación, disminución del apetito e insomnio.

El haloperidol es un bloqueador dopaminérgico, que aunque no altera los síntomas principales del autismo, se ha reportado que a dosis de 0.25 a 4 mg/día se produce mejoría en la coordinación, el autocuidado, el afecto y la conducta de exploración, así como reducción de las estereotipias, la hiperactividad, las alteraciones en el temperamento y hay mejoría de los aspectos sociales y del aprendizaje. Se ha visto que es más efectivo en niños mayores que en jóvenes, y con dosis óptimas no se han reportado efectos adversos; la sedación excesiva es uno de los más comúnmente observados, siguiéndole las reacciones distónicas, síndrome parkinsoniano que incluye ganancia de peso y discinesias de músculos orofaciales, lengua y brazos.

## **HIPOTESIS**

Los niños con trastorno autista presentan mejoría estadísticamente significativa medida clínicamente a través de la Escala de Conducta Aberrante al someterse a tratamiento con fluoxetina en comparación con haloperidol.

## JUSTIFICACION

El autismo es una enfermedad que hasta hace poco había sido considerada de naturaleza psicodinámica. Fue hasta la década de los 70s en que los estudios científicos dieron inicio a hipótesis fundamentadas en etiología de base orgánica para esta enfermedad, principalmente con apoyo en procesos neurobioquímicos y con base genética.

En la actualidad hay una fuerte tendencia a considerar a esta enfermedad como a una disfunción neurobioquímica principalmente en los circuitos serotoninérgicos y dopaminérgicos, aunque hay también evidencia de que la vía de la proopiomelanocortina y de los opiodes están implicados en la sintomatología del autismo.

Gran número de estudios apoyan lo anteriormente mencionado dado que se ha observado que los síntomas cardinales del autismo tienden a mejorar con medicamentos que inciden de alguna manera sobre las vías descritas. El mecanismo de acción es variado en cada uno de ellos, pero en general pueden agruparse en fármacos que actúan como agonistas-antagonistas de la serotonina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, neurolépticos típicos y neurolépticos atípicos.

Cada medicamento ofrece cierto grado de mejoría sobre ciertos síntomas específicos en el autismo, de modo que aún no existe el fármaco ideal que incida en forma global sobre el cuadro. Sin embargo, en la práctica clínica es importante contar con un medicamento que esté a nuestro alcance y que sea de utilidad en el mayor número posible de síntomas, ya que por una parte, la sintomatología del cuadro es muy variada, y por otra, la gravedad de los síntomas también varía de paciente a paciente.

La fluoxetina es un potente inhibidor selectivo de la recaptura de 5HT (serotonina) que se ha utilizado en la población autista, aunque inicialmente se utilizó en pacientes con depresión y con trastorno obsesivo compulsivo.

El haloperidol es un fármaco de uso muy amplio, y que pertenece a los neurolepticos típicos. Su mecanismo de acción es a través del bloqueo de vías dopaminérgicas y se ha observado que produce mejoría en la sintomatología autista principalmente en la coordinación, el autocuidado y afecto, así como en reducción de estereotipias e hiperactividad.

Afortunadamente contamos con ambos medicamentos en nuestro medio, lo cual permite tener opciones terapéuticas en nuestros pacientes. Sin embargo, es importante ofrecer un medicamento que incida en el mayor número de síntomas y en el espectro de gravedad de los mismos, con el menor número de efectos colaterales.

La mejoría en el área social, conductual y del lenguaje en estos pacientes podrá permitirles un desarrollo más pleno, pero sobre todo, más funcional y adaptativo a su medio, que es una de las finalidades primordiales en los niños autistas.

## **OBJETIVOS**

### **A) General**

- Evaluar mediante escala clinimétrica la severidad del autismo y eficacia terapéutica a las distintas drogas.

### **B) Específicos**

- Evaluar de acuerdo a la apreciación de los padres, las modificaciones en la conducta posterior a la administración del fármaco seleccionado (Fluoxetina o haloperidol) mediante la aplicación de la Escala de Conducta Aberrante (puntaje total y puntaje en cada subescala).

- Describir las reacciones indeseables más frecuentemente observadas con cada uno de los fármacos empleados.

## **DISEÑO DE INVESTIGACION**

El tipo de estudio realizado tiene las siguientes características:

- a) Prospectivo.
- b) Transversal.
- c) Encuesta comparativa.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se estudiaron 14 niños que cumplieron con criterios de autismo de acuerdo al Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales (anexo 1) los cuales tuvieron consentimiento previo informado y autorizado por los padres. Fueron divididos en dos grupos, con 6 integrantes para el grupo de haloperidol (grupo A) y 8 para el grupo de fluoxetina (grupo B). Al grupo A se le administró haloperidol a dosis de 0.05 a 0.12 mg/kg/día en dosis diaria matutina, mientras que al grupo B se le administró fluoxetina a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día. El período de tratamiento fue de 3 meses para ambos grupos.

Se aplicó la Escala de Conducta Aberrante (ABC) la cual fue medida por puntos, que van de 0 a 3 de acuerdo a la severidad de los síntomas evaluados. La escala se aplicó en la fase inicial del estudio y posteriormente cada 4 semanas hasta completar 12 semanas, mediante el control del niño en la consulta externa del servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Se registraron los efectos secundarios de cada uno de los fármacos en las evaluaciones periódicas que se realizaron cada 4 semanas.

## RESULTADOS.

El total de la muestra fue de 14 pacientes, 6 para el grupo A (haloperidol) y 8 para el grupo B (fluoxetina). Hubieron 12 pacientes del sexo masculino (86%) y 2 del sexo femenino (14%) con rango de edad entre 3 y 16 años (promedio de 8.2 años).

En el siguiente cuadro se resumen las características encontradas en cada grupo:

GRUPO	EDAD (años)			SEXO		DIAGNOSTICO	
	Intervalo	$\bar{x}$	DS	% masculino	% femenino	% primario	% secundario
A	3-16	6.2	4.4	100	0	66.7	33.3
B	4-14	9.8	4.7	75	25	75.0	25.0

### Grupo A evaluación basal (pretratamiento).

Al aplicar la Escala de Conducta Aberrante (ABC) se encontró que para la subescala I (irritabilidad) y con un alfa de 0.05 el puntaje promedio fue de 25.33 (SD de 10.46, intervalo de confianza de 8.37, límite superior-inferior de 33.71-16.96); para la subescala II (letargia) el puntaje promedio fue de 22.83 (SD de 10.26, intervalo de confianza de 8.21,

límite superior-inferior de 31.05-14.62); para la subescala III (estereotipias) el promedio del puntaje fue de 12.50 (SD de 5.21, intervalo de confianza de 4.17, límite superior-inferior de 16.67-8.33); para la subescala IV (hiperactividad) el puntaje promedio fue de 30.33 (SD de 8.57, intervalo de confianza de 30.33, límite superior-inferior 37.19-23.48) y para la subescala V (lenguaje) el puntaje promedio fue de 4.83 (SD de 2.71, límite superior-inferior 7.01-2.66).

El promedio del puntaje total de la Escala ABC fue de 95.83 (SD de 29.63, , intervalo de confianza de 23.71, límite superior-inferior de 72.12).

#### **Grupo A postratamiento.**

Al realizar la evaluación final postratamiento con haloperidol se obtuvo en la subescala I y con un alfa de 0.05 un puntaje promedio de 17.50 (SD de 8.19, intervalo de confianza de 6.55, límite superior-inferior 24.95-10.95) y un porcentaje de mejoría con respecto al pretratamiento de 69.08%; para la subescala II el puntaje promedio fue de 15.50 (SD de 8.22, intervalo de confianza de 6.57, límite superior-inferior 22.07-8.93) y un porcentaje de mejoría de 67.88%; para la subescala III el puntaje promedio fue de 6.33 (SD de 9.69, intervalo de confianza de 7.75, límite superior-inferior 9.23-3.44) y el porcentaje de mejoría fue de 50.67; para la subescala IV el puntaje promedio fue de 18.33 (SD 9.69, intervalo de confianza de 7.75, límite superior-inferior 26.09-10.58) y porcentaje de mejora de 60.44%; para la subescala V el promedio en el puntaje fue de 6.0 (SD de 4.15, intervalo de confianza de 3.32, límite superior-inferior de 9.32-2.68) sin presentar mejoría, y por el contrario, disminución el puntaje en 24.14%

El puntaje total promedio para la Escala ABC fue de 63.67 (SD 25.87, intervalo de confianza de 20.70, límite superior-inferior 84.36-42.97) y un porcentaje de mejoría de 66.43%

#### **Grupo B evaluación basal (pretratamiento).**

Al aplicar la Escala de Conducta Aberrante (ABC) se encontró que para la subescala I y con un alfa de 0.05 el puntaje promedio fue de 22.25 (SD de 10.19, intervalo de confianza de 7.06, límite superior-inferior de 29.31-15.19); para la subescala II el puntaje promedio fue de 14.50 (SD de 10.57, intervalo de confianza de 7.32, límite superior-inferior de 21.82-7.18); para la subescala III el puntaje promedio fue de 12.25 (SD 5.87, intervalo de confianza 4.07, límite superior-inferior 16.32-8.18); para la subescala IV el puntaje promedio fue de 29.5, (SD 9.43, intervalo de confianza 6.54, límite superior-inferior 36.03-22.97); para la subescala V el puntaje promedio fue de 3.13 (SD 4.16, intervalo de confianza 2.88, límite superior-inferior 6.0-0.25).

El promedio del puntaje total de la escala ABC fue de 81.63 (SD 31.50, intervalo de confianza 21.83, límite superior-inferior 103.46-59.79).

#### **Grupo B postratamiento.**

Al realizar la evaluación final postratamiento con fluoxetina se obtuvo en la subescala I y con un alfa de 0.05 un puntaje promedio de 16.50 (SD 8.42, intervalo de confianza 5.83, límite superior-inferior 22.33-10.67) y un porcentaje de mejoría del 74.16%; para la

subescala II el puntaje promedio fue de 10.50 (SD 9.46, intervalo de confianza 6.55, límite superior-inferior 17.05-3.95) y un porcentaje de mejoría del 72.41%; para la subescala III el puntaje promedio fue de 7.13 (SD 4.55, intervalo de confianza 3.15, límite superior-inferior 10.28-3.97) y un porcentaje de mejoría de 58.16%; para la subescala IV el puntaje promedio fue de 20.63 (SD 5.95, intervalo de confianza de 4.12, límite superior-inferior 24.75-16.50) y un porcentaje de mejoría de 69.92%; para la subescala V el puntaje promedio fue de 3.25 (SD 5.78, intervalo de confianza de 4.0, límite superior-inferior 7.25-(-)0.75 ) sin presentar mejoría, y por el contrario, una disminución del puntaje en 4.0% El puntaje total promedio para la Escala ABC fue de 58.0 (SD 24.63, intervalo de confianza de 17.07, límite superior-inferior 75.07-40.93) y un porcentaje de mejoría de 71.06%

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados obtenidos en el puntaje de las subescalas y en el puntaje total antes y después del uso de fluoxetina o haloperidol. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados postratamiento con fluoxetina y haloperidol, con un alfa de 0.05

## DISCUSION

El autismo es una patología que modifica la estructura social-familiar debido a las alteraciones que produce en la conducta del niño que lo padece.

Se ha demostrado que ciertas patologías se asocian con mayor frecuencia al autismo, como pueden ser las genéticas (síndrome del cromosoma X frágil, esclerosis tuberosa, síndrome de Angelman, síndrome de Down, etcétera) y otras de tipo adquirido como son las secuelas de meningoencefalitis, hidrocefalia, traumatismo craneoencefálico, etcétera.

Existe la teoría fisiológica con respecto a que ciertas funciones se alteran y no consiguen la maduración; también se ha postulado la teoría neuroquímica ya que se ha demostrado que existen estados de hiperserotoninemia y alteraciones dopaminérgicas, en la proopiomelanocortina y en las endorfinas (8), aunque clínicamente es muy difícil definir cuál es la alteración bioquímica que se produce en el autismo.

Desde el punto de vista clínico las alteraciones que se han observado inciden en las siguientes áreas: conducta y juego, sociabilización, lenguaje, memoria, atención, motricidad y percepción, regresión y epilepsia. Es en base a estas manifestaciones que se han elaborado escalas clinimétricas que permiten definir cuáles de las anteriores manifestaciones están mayormente afectadas y limitan socialmente al niño autista y permiten al médico orientar su estrategia terapéutica, es decir, que la alteración más importante es la que debe ser el síntoma blanco a tratar.

Con respecto a los efectos adversos de los medicamentos, es necesario recordar que el tratamiento con haloperidol puede producir manifestaciones extrapiramidales como una reacción idiosincrática o bien por intoxicación. En 3 de 14 pacientes se observó acatisia, la cual desapareció al disminuir la dosis sin necesidad de emplear anticolinérgicos; también se observaron alteraciones en el sueño en 2 de 14 pacientes, consistentes en dificultad para conciliar el sueño e insomnio intermedio, los cuales desaparecieron en forma espontánea.

La fluoxetina produjo en 3 pacientes hiporexia y alteraciones del sueño en 2 de ellos, así como aumento inicial de la hiperactividad en 1. La sintomatología remitió en forma espontánea.

Tomando en consideración la valoración basal, observamos que ambos medicamentos pueden ser útiles en el manejo clínico del autismo; sin embargo, pudimos observar que la fluoxetina fue más eficaz que el haloperidol en cuanto a la mejoría de los síntomas en todas las subescalas, pero fue más notoria en irritabilidad y letargia.

Un hecho observado por diversos investigadores (9,14) es que el lenguaje en los niños autistas generalmente no presenta mejoría. Nuestra observación fue que a lo largo del período de estudio, el lenguaje, lejos de mejorar, empeoró, aunque con la fluoxetina los resultados fueron mejores.

Las observaciones con respecto a la mejoría conductual del paciente incidieron en la aceptación del niño en la familia, en su participación escolar y social, ya que el control de la agresión e inquietud permitió una mejor convivencia con su entorno.

Es importante señalar que debido a patología concomitante, en 4 de estos niños se manejaron también anticonvulsivos (valproato de magnesio y fenitoína). Las crisis fueron tipo tónico clónico generalizadas y se presentaron en niños en edad escolar y adolescentes.

El sexo masculino resultó ser el más afectado en nuestro estudio, lo cual coincide con lo reportado en la literatura. La gravedad de los síntomas en las subescalas también fue mayor en el sexo masculino que en el femenino.

Las etiologías encontradas en los pacientes con autismo secundario fueron meningoencefalitis bacteriana, traumatismo craneoencefálico, hipoxia perinatal y rubéola congénita.

El presente estudio tiene como limitantes el tamaño reducido de la muestra, la heterogeneidad y el amplio rango de edades en los pacientes; fue de tipo observacional y no pudo establecerse nivel de comparación, por lo que los resultados deberán tomarse con reserva pero servir de base para nuevos estudios con muestras más amplias y más homogéneas.

## CONCLUSIONES

1. Los niños autistas obtienen puntajes elevados en la evaluación de la conducta aberrante.
2. Las conductas aberrantes en los niños autistas tuvieron mejoría con el manejo de fluoxetina y haloperidol; sin embargo, la mejor respuesta se obtuvo con el primer medicamento.
3. La mejoría más notable con fluoxetina se obtuvo en la escala de irritabilidad y letargia.
4. El lenguaje es la subescala en la que no se observó mejoría con ninguno de los dos medicamentos, e incluso empeoró en el transcurso de la observación. Sin embargo, fue con fluoxetina con el medicamentos que menos se evidenció empeoramiento.
5. Después del tratamiento los niños obtienen mejoría en las áreas evaluadas a través de las subescalas, pero también obtienen la ganancia de una mejor aceptación social y familiar por el mejor control de su sintomatología.
6. Los efectos adversos de los medicamentos observados en algunos pacientes pueden llegar a remitir con disminución de las dosis o incluso en forma espontánea, lo cual permite continuar la terapéutica en niños con autismo.

7. El estudio de la conducta del niño autista con una muestra de mayor tamaño y más homogénea permitirá, en estudios futuros, realizar inferencias más firmes al respecto.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## BIBLIOGRAFIA

1. DeLong R. Autism. New data suggest a new hypothesis. *Neurology* 1999; 52:911-916.
2. Rapin I. Autism. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337:97-104.
3. Lainhart E, Piven J. Diagnosis, treatment and neurobiology of autism in children. *Current Opinion in Pediatrics* 1995; 7:392-440.
4. Sattler J. Evaluación infantil. Ed. Manual Moderno. México, D.F. 1996. 754-761.
5. Ama M.G., Singh N.N, Stewart A.W. The Aberrant Behavior Checklist. *Psychopharmacology Bull* 1985; 4:845-868.

6. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 4ª ed. (DSM IV). Madrid, España. Ediciones Masson. 70-76.
7. Tsai L. Psychopharmacology in Autism. Psychosomatic Medicine 1999; 61:651-665.
8. Rapin I, Katzman R. Neurobiology of autism. Annals of Neurology 1998; 43:7-14.
9. Fejerman N. Neurología Pediátrica. 2ª ed. Buenos Aires, Argentina. Ed. Panamericana. 1997. 693-705.
10. MedicineNet. Autism. Potenza N. <http://www.medicinenet.com> 13/09/99
11. Swaiman K, Ashwal S. Pediatric Neurology. Principles & Practice. Vol. 1 St. Louis, Missouri. 1999. Vol. 1 606-610.

12. Medscape.McDougle J. New findings on the causes and treatment of autism.  
<http://www.medscape.com> 18/09/99
  
13. Fairbanks J, Pine D. Open fluoxetine treatment of mixed anxiety disorders in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacology*. 1997; 7:17-29.
  
14. Shields J, Varley R, Broks P, Simpson A. Social cognition in developmental language disorder and high level autism. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1996; 38:487-495.
  
15. Héroult J, Petit E, Martineau J. Et al. Serotonin and autism: Biochemical and molecular biology features. *Psychiatry Resarch*. 1996; 65:33-43.
  
16. Vega Martínez J. Haloperidol vs fluoxetina en el tratamiento de niños autistas. Evaluación clínica de las aberraciones conductuales. Tesis de postgrado para obtener el título de subespecialidad en Neurología Pediátrica. 1999.

## ANEXO 1

### CRITERIOS DEL DSM IV PARA TRASTORNO AUTISTA

A. Un total de 6 (o más) ítems de (1), (2) y (3), con por lo menos dos de (1), y uno de (2) y de (3):

(1) Alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las siguientes características:

- (a) importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales, como son contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social.
- (b) Incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros adecuadas al nivel de desarrollo.
- (c) Ausencia de la tendencia espontánea a compartir con otras personas disfrutes, intereses y objetivos (p. ej, no mostrar, traer o señalar objetos de interés)

(d) Falta de reciprocidad social o emocional

(2) Alteración cualitativa de la comunicación manifestada al menos por dos de las siguientes características:

- (a) retraso o ausencia total del desarrollo del lenguaje oral (no acompañado de intentos para compensarlo mediante modos alternativos de comunicación, tales como gestos o mímica)
- (b) en sujetos con un habla adecuada, alteración importante de la capacidad para iniciar o mantener una conversación con otros
- (c) utilización estereotipada y repetitiva del lenguaje o lenguaje idiosincrásico
- (d) ausencia de juego realista espontáneo, variado, o de juego imitativo social propio del nivel de desarrollo

(3) Patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados, manifestados por al menos mediante una de las siguientes características:

- (a) preocupación absorbente por uno o más patrones estereotipados y restrictivos de interés que resulta anormal, sea en su intensidad, sea en su objetivo.
- (b) adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales
- (c) manierismos motores estereotipados y repetitivos (p. ej. Sacudir o girar las manos o dedos, movimientos complejos de todo el cuerpo)
- (d) preocupación persistente por partes de objetos

- B. Retraso o funcionamiento anormal en por lo menos una de las siguientes áreas, que aparece antes de los 3 años de edad: (1) interacción social, (2) lenguaje utilizado en la comunicación social o (3) juego simbólico o imaginativo.
- C. El trastorno no se explica mejor por la presencia de un trastorno de Rett o de un trastorno desintegrativo infantil.

## ANEXO 2

### ESCALA DE CONDUCTA ABERRANTE (ABC)

No deliberar demasiado, su primera reacción generalmente es la correcta.

0 = No es problema      2= Problema moderado

1= Problema leve      3= Problema severo

1.- Excesiva actividad en la sala	0	1	2	3
2.- Se autolesiona	0	1	2	3
3.- Lento e inactivo	0	1	2	3
4.- Agresivo hacia otras personas	0	1	2	3
5.- Busca aislarse	0	1	2	3
6.- Movimientos repetitivos sin propósito	0	1	2	3
7.- Escandaloso	0	1	2	3
8.- Grita inapropiadamente	0	1	2	3
9.- Habla excesivamente	0	1	2	3
10.-Hace rabietas	0	1	2	3
<hr/>				
11.-Movimientos estereotipados	0	1	2	3
12.-Preocupado, mira al espacio	0	1	2	3
13.-Impulsivo	0	1	2	3
14.-Irritable	0	1	2	3
15.-Inquieto, incapaz de sentarse	0	1	2	3
16.-Retraído, prefiere estar solo	0	1	2	3
17.-Raro, bizarro en su conducta	0	1	2	3
18.-Desobediente, difícil de controlar	0	1	2	3

19.-Grita en momentos inapropiados 0 1 2 3

20.-Expresión facial fija, irreactivo emocional 0 1 2 3

---

21.-Molesta a otros 0 1 2 3

22.-Lenguaje inapropiado 0 1 2 3

23.-No hace nada, sólo se sienta y observa a otros 0 1 2 3

24.-No coopera 0 1 2 3

25.-Animo deprimido 0 1 2 3

26.-Se resiste a cualquier forma de contacto físico 0 1 2 3

27.-Mueve la cabeza una y otra vez 0 1 2 3

28.-No pone atención a instrucciones 0 1 2 3

29.-Sus demandas deben satisfacerse inmediatamente 0 1 2 3

30.-Se aísla de otras personas 0 1 2 3

---

31.- Interrumpe actividades grupales 0 1 2 3

32.- Se sienta solo o para en una posición 0 1 2 3

33.-Se habla así mismo en voz alta 0 1 2 3

34.-Llora con el menor contratiempo 0 1 2 3

35.-Movimientos repetitivos de mano, cuerpo 0 1 2 3

36.-Cambia de humor rápidamente 0 1 2 3

37.-No responde a actividades en sala 0 1 2 3

38.-No permanece sentado en una lección 0 1 2 3

39.-No se sienta por ningún período 0 1 2 3

40.-Es difícil que se relacione 0 1 2 3

---

41.-Llora y grita inapropiadamente 0 1 2 3

42.-Prefiere estar solo 0 1 2 3

43.-No trata de comunicarse con gestos 0 1 2 3

44.-Se distrae fácilmente 0 1 2 3

45.-Agita las extremidades repetidamente 0 1 2 3

46.-Dice una palabra o frase repetidamente 0 1 2 3

47.-Patea objetos o azota las puertas 0 1 2 3

48.-Corre o salta constantemente 0 1 2 3

49.-Balancea el cuerpo repetidamente 0 1 2 3

50.-Se lastima deliberadamente 0 1 2 3

---

51.-No pone atención al hablarle 0 1 2 3

52.-Se agrede así mismo 0 1 2 3

53.-No se mueve espontáneamente 0 1 2 3

54.-Tiende a ser excesivamente activo 0 1 2 3

55.-Responde negativamente al afecto 0 1 2 3

56.-Ignora las instrucciones 0 1 2 3

57.-Hace berrinches al no lograr algo 0 1 2 3

58.-Muestra pocas reacciones sociales 0 1 2 3

## SUBESCALAS

I	II	III	IV	V
2	3	6	1	9
4	5	11	7	22
8	12	17	13	33
10	16	27	15	46
14	20	35	18	TOTAL
19	23	45	21	
25	26	49	24	
29	30	TOTAL	28	
34	32		31	
36	37		38	
41	40		39	
47	42		44	
50	43		48	
52	53		51	
57	58		56	
TOTAL	TOTAL		TOTAL	

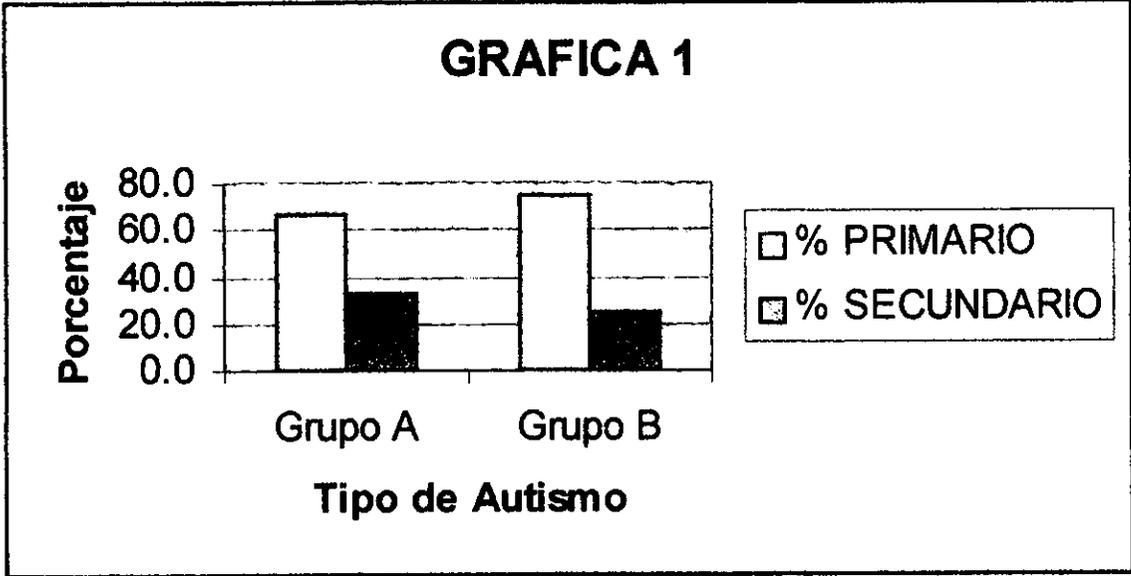
I : irritabilidad

II: letargia

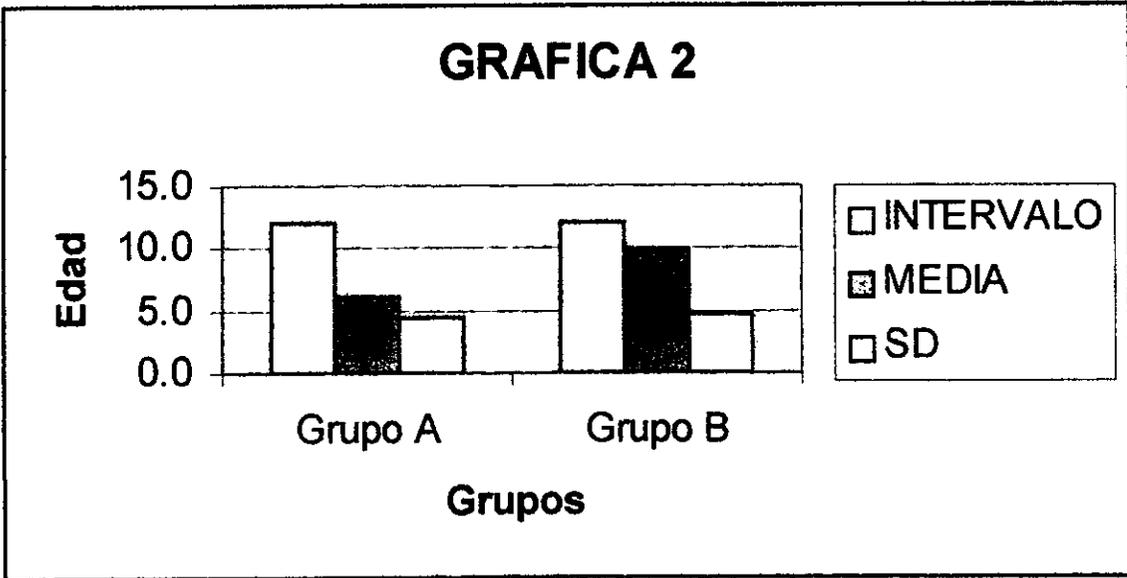
III: estereotipias

IV : hiperactividad

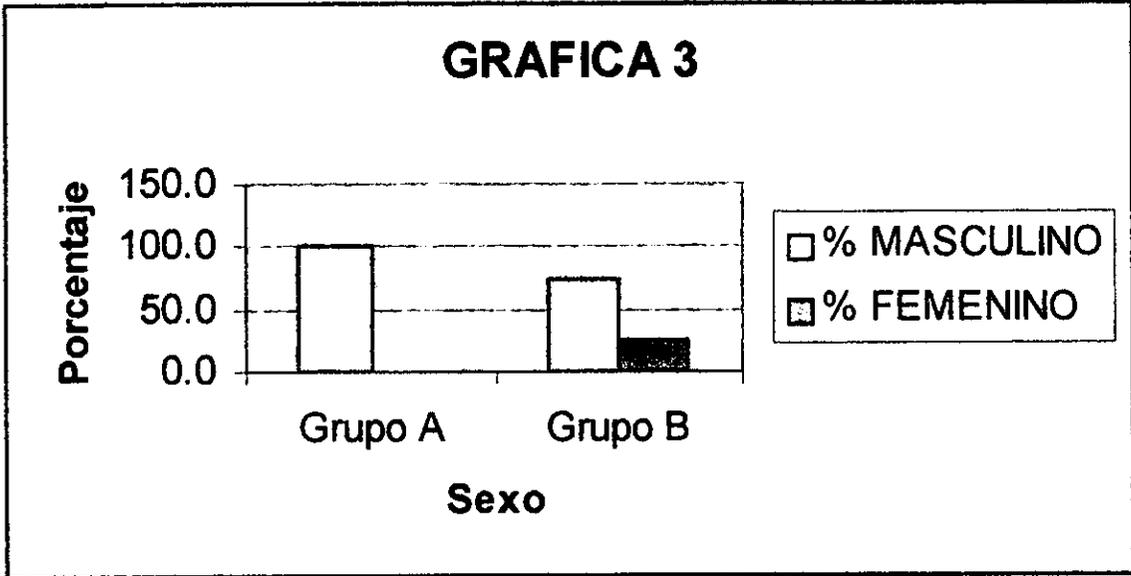
V: lenguaje



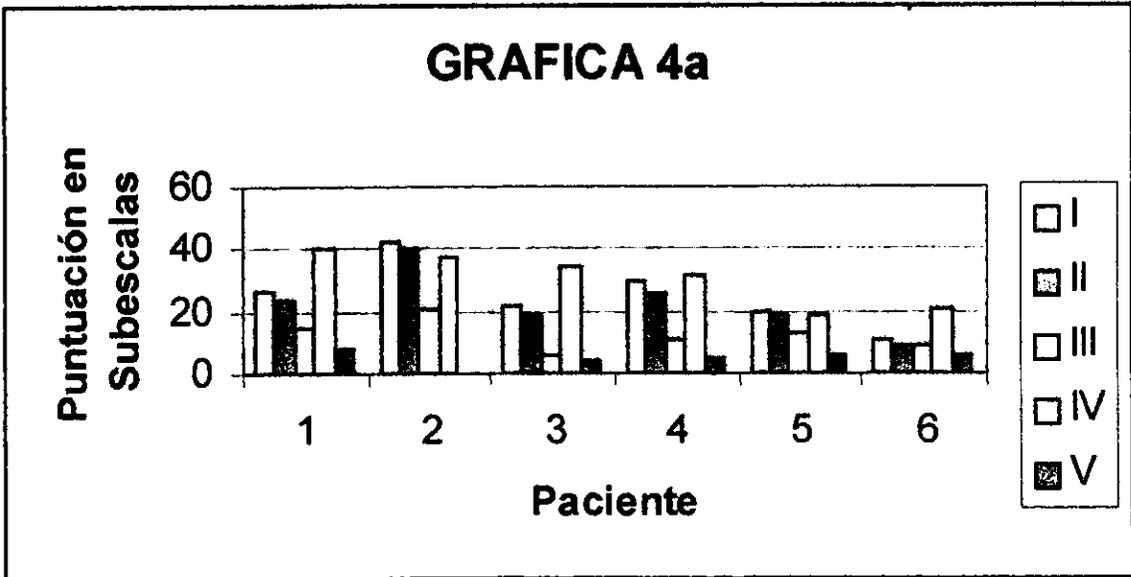
Gráfica 1: Porcentaje de pacientes con autismo primario y secundario.



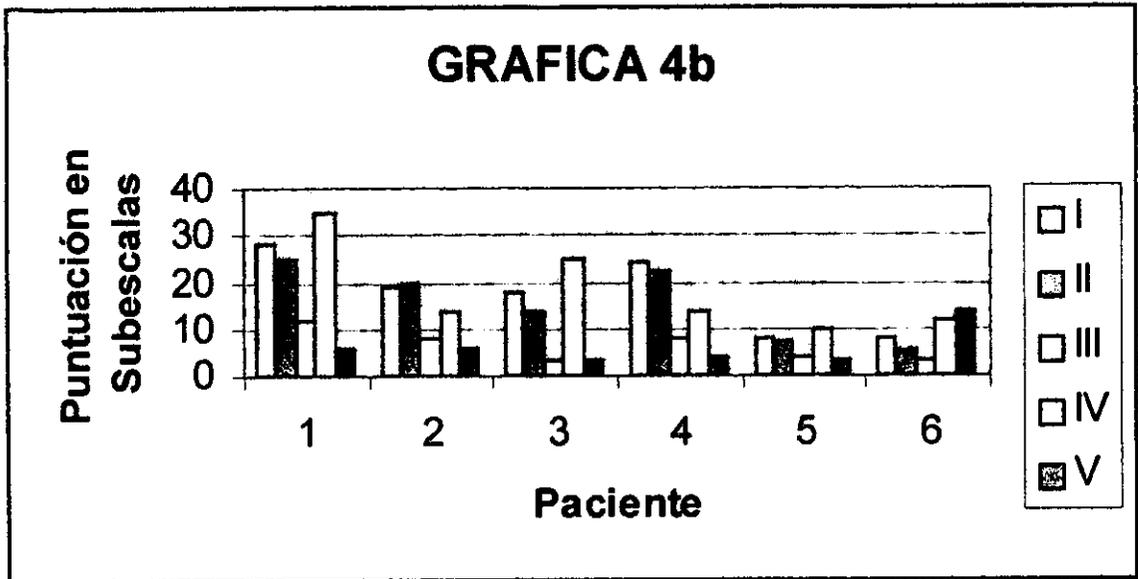
Gráfica 2: Intervalo, promedio y desviación estándar de la edad en cada grupo.



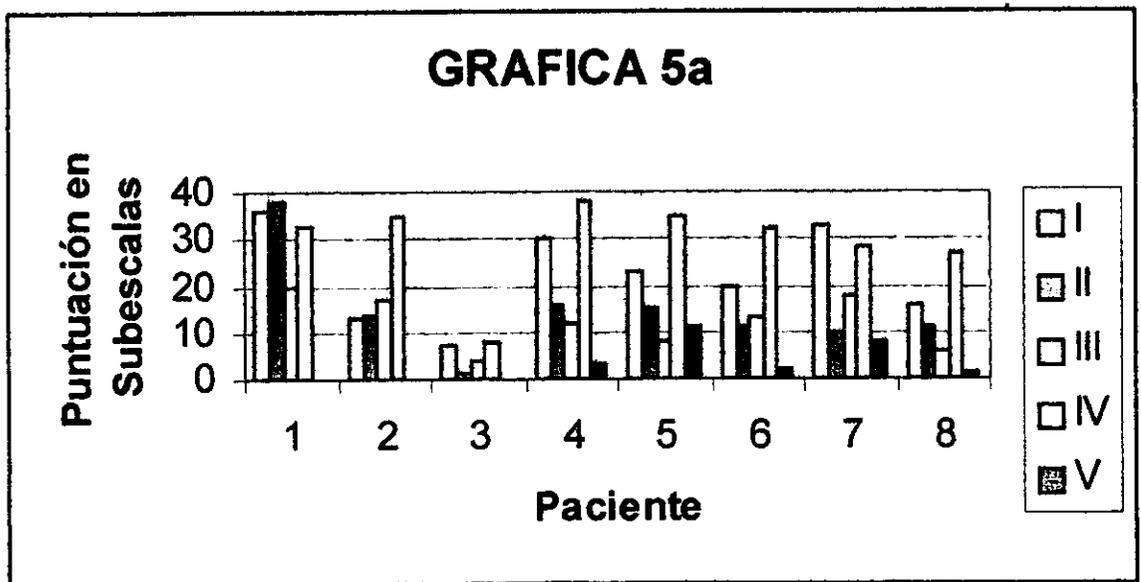
Gráfica 3: Porcentaje de pacientes del sexo masculino y del sexo femenino en cada grupo.



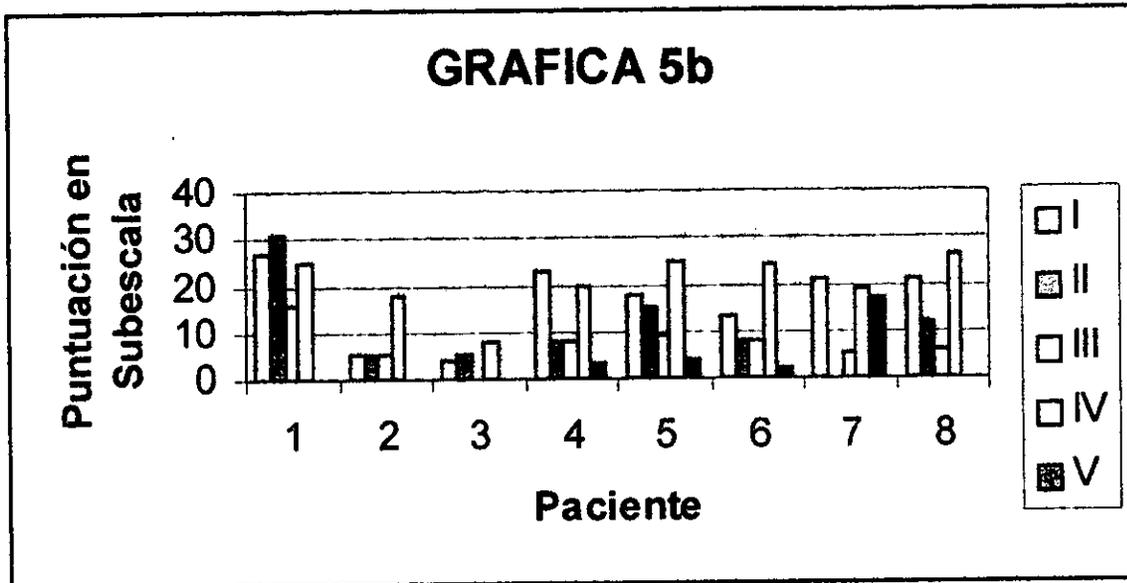
Gráfica 4 a: Puntuación obtenida en cada subescala para el grupo A pretratamiento.



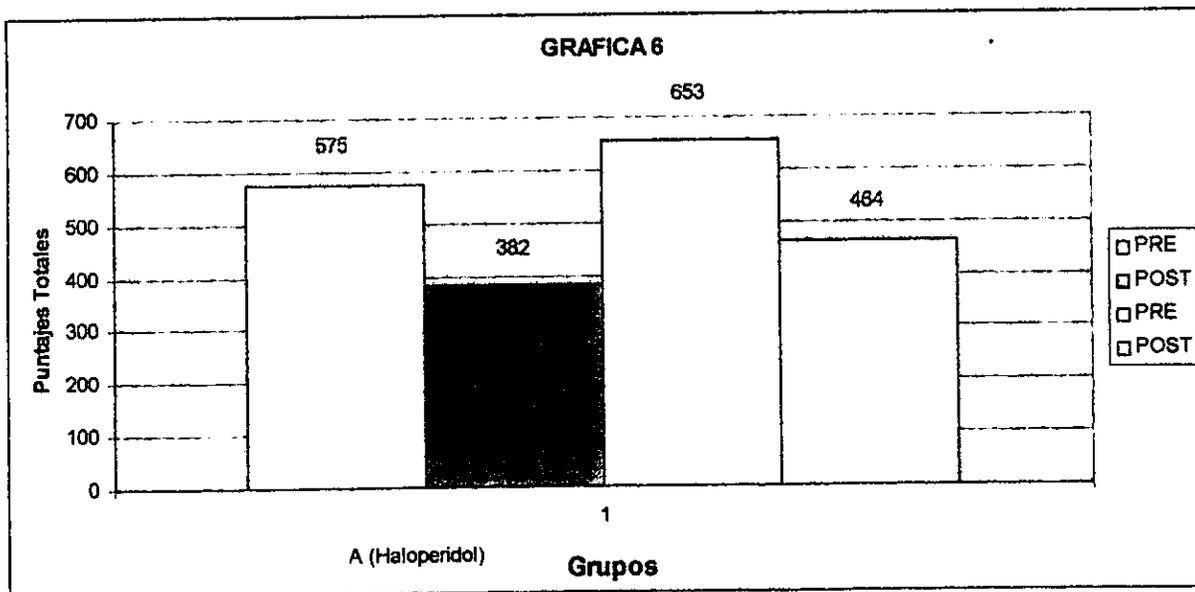
Gráfica 4 b: puntuación obtenida en cada subescala para el grupo A postratamiento.



Gráfica 5 a: puntuación obtenida en cada subescala para el grupo B pretratamiento.



Gráfica 5 b: puntuación obtenida en cada subescala para el grupo B postratamiento.



- Puntaje total en la escala ABC para el grupo A pretratamiento.
- Puntaje total en la escala ABC para el grupo A postratamiento.
- Puntaje total en la escala ABC para el grupo B pretratamiento.
- Puntaje total en la escala ABC para el grupo B postratamiento.