



**Universidad  
Europea CANARIAS**

**Revisión Sistemática sobre la Eficacia de  
los Fármacos Antipsicóticos en el  
Tratamiento de Conductas Disruptivas  
en Niños/as y Adolescentes  
Diagnosticados con Trastorno del  
Espectro Autista**

---

**Trabajo fin de Máster**

---

**Autor/a:** Daniela Stefanelli

**Tutor/a:** Jacobo Torres Almenara

04 de febrero del 2025

## Resumen

El uso de antipsicóticos como tratamiento de conductas disruptivas asociadas al trastorno del espectro autista en población infanto-juvenil, supone un problema socio-sanitario en el contexto español debido a la falta de opciones e intervenciones efectivas para tratarlo. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar la información actual disponible para verificar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos dentro de la práctica clínica. Se hace uso de las indicaciones del método PRISMA para el análisis de la bibliografía científica encontrada en bases de datos como PubMed y Cochrane Library. Luego se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión en un total de 122 artículos, donde solo 4 cumplían con los requisitos y fueron elegidos para el análisis. Todos ellos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con grupos comparativos y mediciones pre y post; dos de ellos evalúan la eficacia y seguridad del uso de la Risperidona y el Aripiprazol, otro evalúa la intervención de profesionales especializados en farmacología psiquiátrica para la prescripción adecuada de la medicación y el último evalúa un fármaco de nueva generación para tratar problemas asociados a las conductas disruptivas. Los resultados arrojaron que los antipsicóticos atípicos son efectivos en reducir la presencia de conductas disruptivas como la irritabilidad, agresividad o autolesiones. Por otra parte, los efectos secundarios como la subida del peso y la somnolencia, son bien tolerados por los pacientes y no ponen en riesgo a su estilo de vida. Finalmente, medicamentos como la Lurasidona no fueron concluyentes en su efectividad y requieren de mayor estudio.

**Palabras clave:** Adolescentes, antipsicóticos, conductas disruptivas, farmacoterapia, niños, trastorno del espectro autista.

### **Abstract**

The use of antipsychotics as a treatment for disruptive behaviors associated with autism spectrum disorder in children and adolescents is a social and health problem in the Spanish context due to the lack of effective options and interventions to treat it. The objective of this systematic review is to analyze the current information available to verify the efficacy and safety of antipsychotics in clinical practice. The PRISMA method is used to analyze the scientific literature found in databases such as PubMed and the Cochrane Library. Then the inclusion and exclusion criteria were applied to a total of 122 articles, where only 4 met the requirements and were chosen for the analysis. All of them were randomized clinical trials (RCTs), with comparative groups and pre and post measurements; Two of them evaluate the efficacy and safety of the use of Risperidone and Aripiprazole, another evaluates the intervention of professionals specialized in psychiatric pharmacology for the appropriate prescription of the medication and the last evaluates a new generation drug to treat problems associated with disruptive behaviors. The results showed that atypical antipsychotics are effective in reducing the presence of disruptive behaviors such as irritability, aggression or self-harm. On the other hand, side effects such as weight gain and drowsiness are well tolerated by patients and do not put their lifestyle at risk. Finally, medications such as Lurasidone were not conclusive in their effectiveness and require further study.

**Keywords:** Adolescents, antipsychotics, autism spectrum disorder, children, disruptive behaviors, pharmacotherapy.

## Introducción

El Trastorno del Espectro Autista (TEA), se encuentra recogido en la actualidad dentro de los trastornos del neurodesarrollo y representan un grupo muy variado y heterogéneo, siendo necesario considerar sus orígenes y grados de severidad en las personas que son diagnosticadas con el mismo (Del Valle et al., 2022).

Según el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V-TR, 2022), las personas para ser diagnosticadas con TEA deben cumplir los siguientes criterios:

- Presentan dificultades en la comunicación e interacción social.
- Presentan intereses restrictivos y conductas repetitivas.
- Sintomatología que no permite el adecuado desempeño en ámbitos como la escuela, trabajo u otros contextos.

Al ser un trastorno del neurodesarrollo, tienen su inicio durante los períodos del desarrollo infantil, de manera precoz y mucho antes del proceso de escolarización del individuo. Los déficits que se pueden presentar suelen ser cognitivos, motores o lingüísticos, teniendo un gran impacto en las áreas académicas y sociales.

Por su parte, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11), menciona brevemente el trastorno del espectro autista, aunque no difiere de la clasificación del DSM-V-TR. Engloba en la clasificación del trastorno del espectro autista tanto al autismo, el síndrome de asperger y el trastorno desintegrativo infantil,

también incluyendo otros trastornos generalizados del desarrollo y los no especificados (Organización Mundial de la Salud, 2019).

En la descripción de las características nucleares esperadas en el TEA, incluye las dificultades para interactuar y la comunicación social, así como los intereses restringidos y estereotipias, pero descarta problemas relacionados con el lenguaje. Menciona examinar las sensibilidades sensoriales y si es con o sin discapacidad intelectual (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Asimismo, el trastorno del espectro autista suele tener una alta comorbilidad con otros trastornos del neurodesarrollo como la discapacidad intelectual o síntomas asociados al trastorno de atención con hiperactividad. Esto también comprende trastornos del lenguaje como la comprensión del habla, la fonología o el tartamudeo y trastornos motores como los movimientos estereotipados, tics vocales, etc. Se pueden presentar otros trastornos más específicos del aprendizaje como la dislexia, discalculia y la disgrafía (DSM-V-TR, 2022).

En términos generales, el trastorno del espectro autista presenta un abanico complejo de conductas a considerar, más allá de los criterios propios de su diagnóstico particular.

En la actualidad, este trastorno ha experimentado un incremento en su prevalencia a nivel mundial, tanto en poblaciones infanto-juveniles como su proyección en la edad adulta. En occidente, países como EE. UU presentan incidencias de 1:44 personas según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (Dietz et al., 2020). En países como Inglaterra reportan 1 de cada 102 adultos, y en Oriente,

Japón reportó un incremento del diagnóstico a nivel nacional del 3% en población infantil (Reyes y Pizarro, 2022).

La OMS (2023), calcula que de cada cien niños y niñas en el mundo al menos uno presenta autismo, sin embargo, esta estimación podría variar por discrepancias que se ven reflejadas en diferentes estudios. Aun así, se estima que esta prevalencia pueda ser mayor y se desconocen las cifras de países en vías de desarrollo. Hay también una diferencia importante del diagnóstico en cuanto al sexo, ya que por cada cuatro niños diagnosticados con TEA al menos uno es niña. Esto puede ser debido a diferencias genéticas determinadas por el sexo o que las niñas con TEA requieren menos necesidades de apoyo o son diagnosticadas mucho más tarde en sus vidas (Zeidan et al., 2022).

En cuanto a la prevalencia en la población española también es considerable, ya que en 2015 era del 1,7%. (Del Valle et al, 2022). No obstante, para el 2024 se estima que la prevalencia ha tenido un aumento de 450 mil personas, y a su vez esto ha incrementado la demanda de recursos y servicios socio-sanitarios especializados para prestar apoyos a lo largo de la vida de estos individuos (Confederación de Autismo España, 2024).

Entre los síntomas anteriormente descritos y las comorbilidades asociadas al trastorno, una de las conductas que son más frecuentes y esperadas, que además suelen ser las más problemáticas y de riesgo tanto para la persona con TEA y quienes le rodean, son las conductas disruptivas. Estas conductas suelen comprometer la seguridad de la persona con TEA, ya que pueden conllevar autolesiones, como contusiones,

rasguños, mordeduras, entre otras. Alteraciones de la conducta alimentaria, como inapetencia, negativas para comer, conductas picas, así como trastornos del sueño (somnolencia, insomnio) (Hervás y Rueda, 2018).

Otras conductas de tipo agresivas, pueden ser verbales y físicas con las personas que las rodean (familiares y allegados), y se agudizan con personas no referentes o desconocidas. La destrucción de objetos, pertenencias, mobiliario, entre otras cosas, pueden ser afectadas. También puede haber conductas negativas a peticiones, seguimiento de normas, pudiendo llegar a conductas extremas como mutismo selectivo o catatonía. Esto inevitablemente lleva a incumplimiento de normas y reglas sociales, que podrían implicar involucramiento de entes gubernamentales por actos ilícitos (Castillo y Grau, 2016).

Todas estas conductas vendrán acompañadas de estados emocionales negativos y alterados, como la irritabilidad, ansiedad o nerviosismo, concluyendo con agresividad. Estas conductas por definición son referidas como alteración de la conducta, y enmarcan las conductas antes descritas. Estos comportamientos problemáticos son de particular interés, puesto que además de dificultar la integración de los individuos afectados también pueden poner en riesgo su integridad física y la de las personas en su entorno (Hervás y Rueda, 2018).

Debido a los peligros asociados a estos comportamientos, se han realizado diversos estudios sobre la eficacia de distintos tratamientos farmacológicos para reducir su frecuencia e intensidad. El 45% de los casos de niños y adolescentes, así como el 75% de los adultos con TEA siguen pautas de tratamientos psicofarmacológicos. La

gama de fármacos más frecuente es antipsicótica, antidepresivos, estabilizantes del estado de ánimo, anticonvulsivos, B-bloqueadores, agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, hipnóticos y estimulantes en menor medida (Reyes y Pizarro, 2022).

Los antipsicóticos, en el pasado conocidos como neurolepticos o ‘tranquilizantes mayores’, son un tipo de medicación psicotrópica que se usa mayoritariamente en el manejo de la psicosis. Existen diferentes tipos de antipsicóticos, los típicos y los atípicos; los primeros fueron la primera generación de medicamentos de este tipo, cuyo mecanismo de acción se caracteriza por el bloqueo específico de receptores de neurotransmisores de dopamina (D2). Por su parte, los atípicos no solo consiguen bloquear los receptores de dopamina, sino también los receptores de serotonina (Bartoli et al. 2022).

Estos medicamentos son el tratamiento por excelencia en enfermedades mentales como la esquizofrenia. Algunos de ellos pueden tener además indicación en prevención y/o tratamiento de los episodios maníacos y en mantenimiento del trastorno bipolar, así como el trastorno de depresión mayor persistente o el manejo de alteraciones conductuales. A su vez, se han utilizado en algunas instancias para el tratamiento en la demencia, síndrome de Tourette o la irritabilidad en el trastorno del espectro autista. Sin embargo, este tipo de empleo está fuera del uso autorizado de la medicación, pero los profesionales se atienen al uso compasivo de la misma (Zuddas et al. 2011).

Otros medicamentos antipsicóticos comúnmente utilizados con este propósito han sido la quetiapina, olanzapina, clozapina, haloperidol, lurasidona etc. No obstante,

ninguno de ellos se encuentra aprobado en ficha técnica para la indicación del control de conductas inapropiadas o disruptivas.

Sin embargo, dentro del grupo de fármacos antipsicóticos atípicos, solo la Risperidona y el Aripiprazol han sido aprobadas en ficha técnica para su uso en niños/as y adolescentes para tratar conductas disruptivas e irritabilidad, dado que ha sido aprobado su uso en Estados Unidos por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para la reducción de arranques de agresión en niños y adolescentes con TEA, en particular en aquellos casos que resultan frecuentemente en actos de violencia severa que ponen en riesgo la vida del paciente (Scahill et al., 2008).

En España, solo ha sido aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la Risperidona como tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) para el manejo sintomático de la agresión persistente en jóvenes de al menos 5 años con discapacidad intelectual y/o TEA (Ramerman et al., 2019).

Sin embargo, según el Ministerio de Sanidad, en un informe de evaluación de tecnologías sanitarias, (2022) parecen existir algunas áreas en la literatura con datos y estudios insuficientes sobre el uso de esta medicación en el control de las conductas alteradas:

1. Eficacia y consecuencias de su uso continuado o durante largos periodos de tiempo.
2. Análisis costo/beneficio que considere la prevalencia de efectos secundarios importantes asociados al aumento de peso, síndrome metabólico y parkinsonismo, entre otros.

3. Su uso en la población española, ya que la mayor parte de la evidencia recae en población extranjera.

Por ello, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS, 2025) advierte que la prescripción de antipsicóticos debe ser otorgada por un grupo de especialistas en psiquiatría y neurología infantil, ya que son fármacos con efectos secundarios como aumento de peso, náuseas, temblores involuntarios, etc. y que pueden tener un gran impacto en el desarrollo apropiado y esperado en edades tempranas, así como en su calidad de vida, si no se realiza un seguimiento de su eficacia y seguridad a largo plazo para reducir la aparición de efectos adversos.

Por otra parte, no es ideal el uso exclusivo de la farmacoterapia como único medio de tratamiento, es preferible que vaya de la mano con la psicoterapia y programas de intervención con medidas educativas y sociales, siendo el trabajo multidisciplinar de relevancia para potenciar un pronóstico favorecedor de los pacientes (Ministerio de Sanidad, 2022).

Conceptualmente, la consideración de las necesidades de cada individuo a nivel conductual, académico, comunicacional, etc. así como la comorbilidad con otras patologías, son el escenario perfecto para una intervención efectiva. No obstante, la evidencia científica es muy limitada en relación a la eficacia y seguridad de las intervenciones psicoterapéuticas. En ocasiones requiere de un uso específico, ya que su efectividad terapéutica es para algunos perfiles de pacientes con TEA con alteración de la conducta (Ministerio de Sanidad, 2022).

Ante este contexto, se plantea realizar una revisión sistemática sobre pacientes infanto-juveniles con TEA, que presenten alteración de la conducta, ante el tratamiento farmacológico con antipsicóticos atípicos. Se llevará a cabo a partir de la literatura científica existente, donde se pueda precisar la seguridad y eficacia, además de la tolerancia, del tratamiento por sus efectos adversos, además de presentar comparativas entre los antipsicóticos atípicos más utilizados.

En este sentido, la hipótesis planteada para esta revisión sistemática es: ¿son los Antipsicóticos fármacos eficaces y seguros para el tratamiento de conductas disruptivas en niños/as y adolescentes con diagnósticos del Trastorno del Espectro Autista?. Por consiguiente, los objetivos planteados son:

- ❖ Evaluar la eficacia de los antipsicóticos en población infanto-juvenil para el control de las conductas disruptivas.
- ❖ Valorar nuevos fármacos antipsicóticos de nuevas generaciones como posibles tratamientos.
- ❖ Evaluar la seguridad y eficacia de los antipsicóticos ya existentes a corto y largo plazo.

## Método

El presente trabajo de revisión sistemática se ha desarrollado bajo las directrices de la Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for systematic reviews and Meta-Analyses, 2020), partiendo de la pregunta PICO de investigación:

¿Son los fármacos Antipsicóticos un tratamiento efectivo y seguro para las conductas disruptivas en niños/as y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista?

P: Niños/as y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista.

I: Tratamiento con antipsicóticos.

C: Otros tratamientos farmacológicos o placebo.

O: Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico, disminución de las conductas alteradas.

## Criterios de Elegibilidad

Los criterios de inclusión que se establecieron para la selección de los estudios son (ver **Apéndice A**):

- a. Ensayos controlados aleatorizados (ECA).
- b. No más de 14 años de antigüedad (2010-2024).
- c. La muestra debe estar diagnosticada con Trastorno del Espectro Autista (TEA) y presentar conductas disruptivas.
- d. La muestra son niños/as y adolescentes en tratamiento con fármacos antipsicóticos para la disminución de las conductas alteradas.
- e. Publicados en español y/o inglés sin importar la ubicación geográfica.

**Campus de la Orotava**

Calle Inocencio García, 1 (38300) La Orotava

[www.universidadeuropea.com](http://www.universidadeuropea.com)

- f. Que hablen de efectividad y/o seguridad del tratamiento antipsicótico en comparación con otras opciones, además de uso prolongado en el tiempo.
- g. Tener un acceso al texto completo del artículo.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Estudios diferentes a Ensayos controlados aleatorizados (ECA).
2. Estudios de más de 14 años de antigüedad.
3. No se incluyen artículos que no traten de población infanto-juvenil diagnosticada de TEA con conductas disruptivas.
4. Estudios en otros idiomas distintos al inglés o español.
5. Que no haya acceso libre al texto completo del estudio.
6. Estudios que no versen sobre la eficacia y/o seguridad del tratamiento antipsicótico.
7. Otros agentes farmacológicos que no pertenezcan al grupo de los antipsicóticos.

### **Fuentes de Información**

Las bases de datos que fueron utilizadas para la búsqueda y elaboración de este estudio son:

- Pubmed
- Cochrane Library

Asimismo, se usaron otras fuentes oficiales como las bases de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el Ministerio de Salud, la Organización Mundial de la Salud, por mencionar algunos de los más relevantes.

**Campus de la Orotava**  
Calle Inocencio García, 1 (38300) La Orotava  
[www.universidadeuropea.com](http://www.universidadeuropea.com)

## **Estrategia de Búsqueda**

En la elaboración de la ecuación de búsqueda para el análisis de esta revisión sistemática, se hizo uso de las variables relacionadas con la población y la intervención de la pregunta PICO. Es por ello, que se incluyeron términos sobre el uso de antipsicóticos en personas con diagnóstico de TEA y que presentaron conductas alteradas (agresividad, irritabilidad), así mismo, que hicieran referencia a la eficacia y seguridad de estos agentes y si existen otros comparadores farmacológicos o ausencia de estos (placebo).

Uno de los buscadores empleados fue PubMed, en el cual se usaron los descriptores referidos como Medical Subject Heading (MeSH). Los MeSH utilizados para la búsqueda son: child, adolescent, autism spectrum disorder, autistic disorder, antipsychotic agents, risperidone, aripiprazole, quetiapine fumarate, olanzapine, lurasidone hydrochloride, clozapine, paliperidone palmitate, loxapine, cariprazine, attention deficit and disruptive behavior disorder, aggression, irritable mood.

Por otra parte, también se usaron otros términos que no eran catalogados como MeSH, como fueron: ASD, antipsychotic agents (pharmacological action), behavioral disorder, irritability.

Además, se hizo uso de los operadores booleanos AND y OR para conectar los términos de interés, los cuales se pueden consultar en la estrategia de búsqueda en la Tabla del **Apéndice B**. La última revisión realizada fue hecha el 13 de enero de 2025.

Asimismo, en Cochrane Library se hizo uso de los mismos términos por title abstract keyword.

Para ambas estrategias de búsqueda los filtros específicos que se utilizaron son:

- Estudios de los últimos 14 años.
- En idioma inglés y/o español.
- Tipo de estudio ECA.
- Libre acceso.

### **Proceso de Selección de los Estudios**

Se realizó de forma manual y sistemática en dos fases, haciendo la identificación de los estudios en las bases de datos mencionadas. La primera fase consistió en hacer el cribado por título y abstract de los estudios que aparecieron en la búsqueda, descartando aquellos que no cumplimentaban los criterios pautados para ser incluidos.

En la segunda fase, los estudios remanentes se evaluaron con la lectura del texto completo y así determinar si efectivamente cumplían con los criterios para ser analizados. Finalmente, los estudios que cumplían los criterios de elegibilidad, no aportaron suficiente información o se encontraban incompletos eran descartados (ver **Apéndice C**). Se puede ver en detalle ambas fases en la tabla referente a la selección de los estudios (ver **Apéndice D**).

En el **Apéndice E** se muestran los estudios que finalmente fueron seleccionados para nuestra revisión sistemática.

### **Proceso de Extracción de los Datos**

Se realizó una lectura crítica de los estudios que fueron seleccionados, posterior al cribado de los artículos obtenidos en la búsqueda. La recopilación de la información

se realizó a través del diseño de una tabla de Excel, donde se categorizó la información por estudio y se pudiese tener un proceso sistemático y ordenado de la información relevante a incluir en la revisión, con la cual se diseñó posteriormente una Tabla que podemos consultar en el **Apéndice F**.

Entre las características que se tuvieron en consideración fueron el diseño de la intervención, tratamiento farmacológico, población y los resultados. Posteriormente, se extrajo la información pertinente que diera respuesta a los objetivos de interés, entre ellos:

- Referencia bibliográfica.
- Objetivos.
- Metodología (diseño, muestra, método, instrumento y/o técnica y temporalización).
- Resultados

### **Lista de Datos**

En cuanto a los datos que se usaron para la elaboración de la tabla de características de los estudios incluidos, que se muestran en el **Apéndice F**, las variables contempladas para la revisión fueron: efectividad y seguridad del tratamiento con antipsicóticos, además de la disminución de las conductas alteradas (irritabilidad, agresividad) o comparasen dichas variables entre varios fármacos antipsicóticos o con un placebo.

El diseño de preferencia fueron los ensayos controlados aleatorizados (ECA). En cuanto a la muestra, fueron niños/as y adolescentes, en edades comprendidas entre los 2.5 a los 18 años. La localización geográfica y étnica fue independiente, contemplando estudios en poblaciones tanto de oriente como occidente, que tuvieran diagnóstico de trastorno del espectro autista y presentaran conductas disruptivas como la irritabilidad, agresividad, rabietas, etc.

El tamaño de la muestra varió en cada estudio, siendo la más amplia de 150 participantes y la más pequeña de 50 pacientes. La mayoría hizo uso de comparación entre grupos, siendo tipos de estudios de ensayo clínico aleatorizado, la mayoría doble ciego con grupos paralelos y multicéntricos. Haciendo uso de escalas e instrumentos para medir el efecto, uso de intervalos de confianza (0,05 a 0,01) y temporalización (8 semanas, 3 meses o 2 años).

Los resultados iban dirigidos a la efectividad de la medicación para disminuir conductas disruptivas ( $p < 0.05$ ), efectividad de la presencia de profesionales especializados para establecer protocolos de medicación antipsicótica para tratar problemas asociados a problemas con la medicación y atender conductas disruptivas ( $p < 0.05$ ), el tratamiento con otros medicamentos antipsicóticos menos habituales como la Lurasidona. A su vez, la seguridad y la tolerancia de la toma de la medicación se estudió mediante la realización de exámenes relacionados a estudios de sangre, índice de masa corporal (IMC), electrocardiograma (ECG), metabolismo, niveles de prolactina o síntomas adversos como parkinsonismos.

Para medir las diferentes variables se tomaron en cuenta una serie de test y escalas de medida. Para medir las variables relacionadas a las conductas disruptivas la mayoría de los test utilizaron el Aberrant Behavior Checklist-Irritability (ABC-I) y el Clinical Global Impression-Severity of Illness scale (CGI-S) y el CGI-Improvement (CGI-I). Por otra parte, para determinar el diagnóstico de autismo, en la mayoría de estudios se utilizó del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales tanto su cuarta edición revisada como la quinta edición (DSM-IV-TR y DSM-V), también utilizaron otras herramientas como Autism Diagnostic Interview–Revised (ADIR) y el Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), además del pervasive developmental disorders autism society Japan rating scale (PARS). Otras medidas tomadas fueron relativas al coeficiente de inteligencia usando el Stanford-Binet Intelligence Scale (5th edition).

Para medir variables relacionadas con efectos secundarios de la toma de la medicación, los estudios variaron en el uso del Simpson-Angus Extrapyramidal Side Effects Scale (SAS), Drug Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS), the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and the Barnes Akathisia Rating Scale (BAS), the Dyskinesia Identification User System (DISCUS) y Neuroleptic Side Effects Checklist (NLSEC).

Asimismo, para la medición de otras conductas observadas se usaron el Children's Yale-Brown Obsessive–Compulsive Scale (CY-BOCS, escala de impulsividad), Repetitive Behavior Scale-Revised (RBS-R), y el Schalock Quality of Life (QOL) scale.

Otras medidas de seguridad analizadas fueron el registro de eventos adversos (AE), es decir, signos vitales, peso corporal y electrocardiograma (ECG) y Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), además se tomaron en cuenta a los cuidadores de los pacientes usando el Caregiver Strain Questionnaire (CGSQ).

Por último, entre los estadísticos utilizados se encontraron el modelo de ANCOVA para el análisis de la covarianza en las medias continuas, análisis estadísticos de chi cuadrado de Pearson y ANOVA (análisis de la varianza) para obtener el p valor para las diferencias en los tratamientos, también el uso del Modelo Mixto para Medidas Repetidas (MMRM) para el análisis longitudinal de resultados continuos. En algunos casos, para determinar la diferencia entre grupos hicieron uso de la prueba exacta de Fisher para variables categórica y la prueba de T de Student para variables continuas. Asimismo, el test de Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) para determinar la existencia de variables ocultas que afecten los resultados obtenidos en las pruebas y si estas determinan los resultados. Finalmente, se usaron análisis de regresión logística para predecir pronósticos en torno a la efectividad y mejoría de sintomatología.

La mayoría de los análisis estadísticos fueron realizados utilizando programas estadísticos como el SAS software (versión 9.2; SAS Institute Inc.) y Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 17.0 software).

### **Evaluación del Riesgo de Sesgo de los Estudios Individuales**

La evaluación del riesgo de sesgos fue realizada a través de la herramienta establecida por la Colaboración Cochrane, que es especializada en la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Para ello, establece una

tabla que indica una serie de criterios de evaluación para valorar los ítems descritos en la misma. Se realizó un análisis minucioso que permite determinar la calidad de los artículos aquí incluidos (Higgins et al., 2011).

Las tablas de “Riesgo de Sesgos” se han realizado para cada uno de los estudios seleccionados para esta revisión (ver **Apéndices G, H, I y J**), en donde se valoran los siguientes sesgos:

- Sesgo de selección: uso de la aleatorización para evitar diferencias sistemáticas en las características de los participantes que pertenezcan a los grupos de estudio, así como también que estas asignaciones se mantengan ocultas para evitar el conocimiento previo de la asignación.
- Sesgo de realización: se refiere al cegamiento tanto de los participantes como de los evaluadores para prevenir otros factores ajenos a la intervención que interfieran con los resultados.
- Sesgo de detección: previene que el conocimiento de los evaluadores sobre el tipo de intervención que recibieron los participantes se vea reflejado en los resultados obtenidos o valoraciones subjetivas de los mismos.
- Sesgo de desgaste: hace referencia a los abandonos que sucedan por determinadas situaciones en el estudio o la falta de notificación de datos incompletos y su manejo.
- Sesgo de notificación: refiere a los resultados presentados y los omitidos dentro del estudio (sesgo de publicación).

Los resultados obtenidos en estas tablas se encuentran presentados visualmente en los gráficos de los **Apéndices K y M**.

Asimismo, se hace uso del método CASPe pero este será abordado en un apartado posterior (*Evaluación de la certeza de la evidencia y riesgo de sesgo*).

### **Medidas del Efecto**

En el presente estudio, las medidas del efecto que estuvieron presentes en los resultados de los estudios fueron: intervalos de confianza (IC), diferencia de medias y riesgo relativo (RR).

1. Eficacia de la medicación antipsicótica para tratar conductas disruptivas (Risperidona y/o Aripiprazol): con un intervalo de confianza de 95% ( $P < 0.05$ ), se llevó a cabo un estudio que requirió de medidas continuas utilizaron el análisis de la covarianza (ANCOVA), para la variabilidad que ocurriera dichos puntajes. Asimismo, para que la última observación pudiera ser incluida en las medidas totales, introdujeron las medidas de línea base como covarianza y las medidas bases del peso de los participantes (LOCF), también incluyeron el tratamiento como efectos medios a priori. Los P valor fueron generados por el modelo de ANOVA para medir diferencias de tratamiento (TD) y para medir las diferencias medias en el test de ABC-J y la tasa de respuesta al tratamiento, hicieron uso de Chi cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ). Por último, para evaluar cambios en los efectos secundarios como la concentración de prolactina, peso y el índice de masa corporal (IBM), hicieron uso de observación del conjunto de datos de cada caso.

2. Eficacia de prescripción de protocolos de medicación antipsicótica por personal especializado para reducir problemas asociados a la medicación y conductas disruptivas: con un intervalo de confianza del 95% ( $P < 0.05$ ). En este estudio para determinar las diferencias entre los dos grupos usaron la prueba exacta de Fisher para la medición de variables categóricas (porcentajes y frecuencias) y la prueba de T de Student para variables continuas (desviación estándar).
3. Eficacia a corto plazo de la Lurasidona para tratar la irritabilidad: intervalo de confianza de 95% ( $P < 0.05$ ), utilizaron el modelo mixto de medidas repetidas para evaluar los puntajes obtenidos del ABC-I (subescala de irritabilidad) y CGI-I para determinar la eficacia del tratamiento. Para los exámenes de laboratorio, que forman parte de las medidas de seguridad, utilizaron ANCOVA para medidas no paramétricas.
4. Eficacia, tolerancia y seguridad del uso de la farmacoterapia para tratar conductas problemáticas en personas con TEA: con un intervalo de confianza de 95% ( $P < 0.05$ ), hicieron uso de estadística descriptiva y llevaron a cabo pruebas de T de Student de dos colas para comparar los puntajes obtenidos (ABC-I y CGI-I) desde el principio hasta el final del tratamiento a la décima semana.

### **Método de Síntesis**

En la realización del proceso de síntesis, la información fue resumida para cada estudio incluido en la revisión sistemática. De esta manera, los datos relevantes del estudio estuvieron disponibles para su inspección y evidenciar la calidad a través de una

metodología descriptiva y el uso de una tabla donde se incluyó la información extraída de cada uno (Ver **Apéndice N**). La clasificación utilizada en la tabla fue:

- Autores (fecha y lugar).
- Tipo de estudio (ECA).
- Características de la muestra (total de participantes, sexo, edad y diagnóstico).
- Comparadores (grupo control y experimental).
- Resultados relevantes.

Los estudios que fueron incluidos tuvieron una muestra total de participantes de 353 niños/as y adolescentes, habiendo una predominancia del sexo masculino sobre el sexo femenino. La media de edad fue de 9 años, siendo estudios multicéntricos en países tanto occidentales como orientales y con un diseño de ensayo clínico aleatorizado (ECA).

Los estudios incluidos hicieron uso de uno o dos antipsicóticos atípicos (Risperidona y/o Aripiprazol), exceptuando uno de ellos referentes a la Lurasidona, para la disminución de conductas disruptivas en participantes diagnosticados con trastorno del espectro autista. Asimismo, exploraron la eficacia, seguridad y tolerancia de la toma de dicha medicación en muestra infanto-juvenil y los efectos secundarios que puedan afectar la calidad de vida y desarrollo de los mismos. Además, valoraron la importancia de la selección y dosificación de la medicación, protocolos especializados con personal entrenado para evaluar cada caso y la detección temprana de efectos adversos. También exploran medicamentos antipsicóticos que no se encuentran valorados para su uso en la población de interés (Lurasidona).

Los comparadores son de grupo control y uno o dos grupos experimentales, donde las dosis pueden ser progresivas, modificables o fijas del antipsicótico, mientras que la muestra se encontrara bajo controles farmacológicos como: disminución de la medicación que pueda interferir con los efectos del tratamiento o, por el contrario, nunca haya sido tratada con medicación antipsicótica de antemano. En cuanto a los grupos control, recibieron el tratamiento usual o un placebo. Otros controles se vieron asociados al historial médico, estudios fisiológicos, etc.

La síntesis de los resultados evidenció que los antipsicóticos atípicos permiten disminuir conductas alteradas y manejar estados emocionales lábiles en niños/as y adolescentes con trastorno del espectro autista. Sin embargo, solo es efectivo si se llevan a cabo protocolos especializados con adaptación paulatina a la medicación, además de ser seguro, si se llevan controles médicos y una adherencia al tratamiento.

Por el momento, la evidencia apunta a la eficacia, seguridad y tolerancia de la medicación antipsicótica aprobada tanto por la FDA (Risperidona y Aripiprazol) y el EMA (Risperidona). Otros medicamentos antipsicóticos menos comunes (Lurasidona) para este tipo de intervenciones no han arrojado resultados significativos en las condiciones experimentales actuales.

### **Evaluación de la Certeza de la Evidencia y Riesgo de Sesgos de la Publicación**

Para juzgar la calidad de un ensayo clínico es necesario evaluar la integridad y relevancia de la evidencia que presenta para soportar sus conclusiones. Para ello la organización CASP, y su organización aliada en España, CASPe, desarrollaron

herramientas orientadas a fortalecer y fomentar la lectura crítica de la evidencia en la

**Campus de la Orotava**

Calle Inocencio García, 1 (38300) La Orotava

[www.universidadeuropea.com](http://www.universidadeuropea.com)

literatura científica del ámbito clínico.

En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, CASPe propone el uso de una herramienta de evaluación que consiste en una batería de once preguntas que el lector debe responder usando las opciones SÍ, NO SÉ o NO (con excepción de las preguntas siete y ocho, que son de carácter cualitativo) (Cabello y Pijoan, 2022).

Estas once preguntas son:

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?
3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través de los estudios?
4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?
5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?
6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de los resultados?
7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?
8. ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?
9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
10. ¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

Las primeras tres preguntas se consideran preguntas de eliminación, tal que respuestas negativas a estas preguntas indican que se debería tener un bajo grado de confianza en la evidencia presentada, por lo que podrían ser suficientes para descalificar a un ensayo clínico. Las preguntas de la dos a la seis corresponden a distintos tipos de sesgo que pueden presentarse en el ensayo y por tanto hacen referencia a su validez,

mientras que el resto de preguntas se orientan a clarificar los resultados del ensayo clínico y su potencial ámbito de aplicación.

## **Resultados**

### **Selección de los Estudios**

En la búsqueda realizada en el mes de enero del 2025, se obtuvieron un total 122 estudios, 44 estudios identificados en Pubmed y 78 estudios en Cochrane, tanto en inglés como en castellano. En el sondeo se descartan 98 por no cumplir con el tipo de estudio y por lectura de título y abstract, además se han eliminado 5 artículos por estar duplicados.

Asimismo, quedan un total de 24 artículos que posteriormente se redujeron a 19, debido a que 5 artículos no fueron recuperados o no había acceso al texto completo. En la lectura del texto completo se descartan 15 estudios por no cumplir con los criterios establecidos para ser incluidos.

Finalmente, se incluyen un total de 4 artículos para la realización de la revisión sistemática. A continuación, se puede ver reflejado en el diagrama de flujo el resultado final.

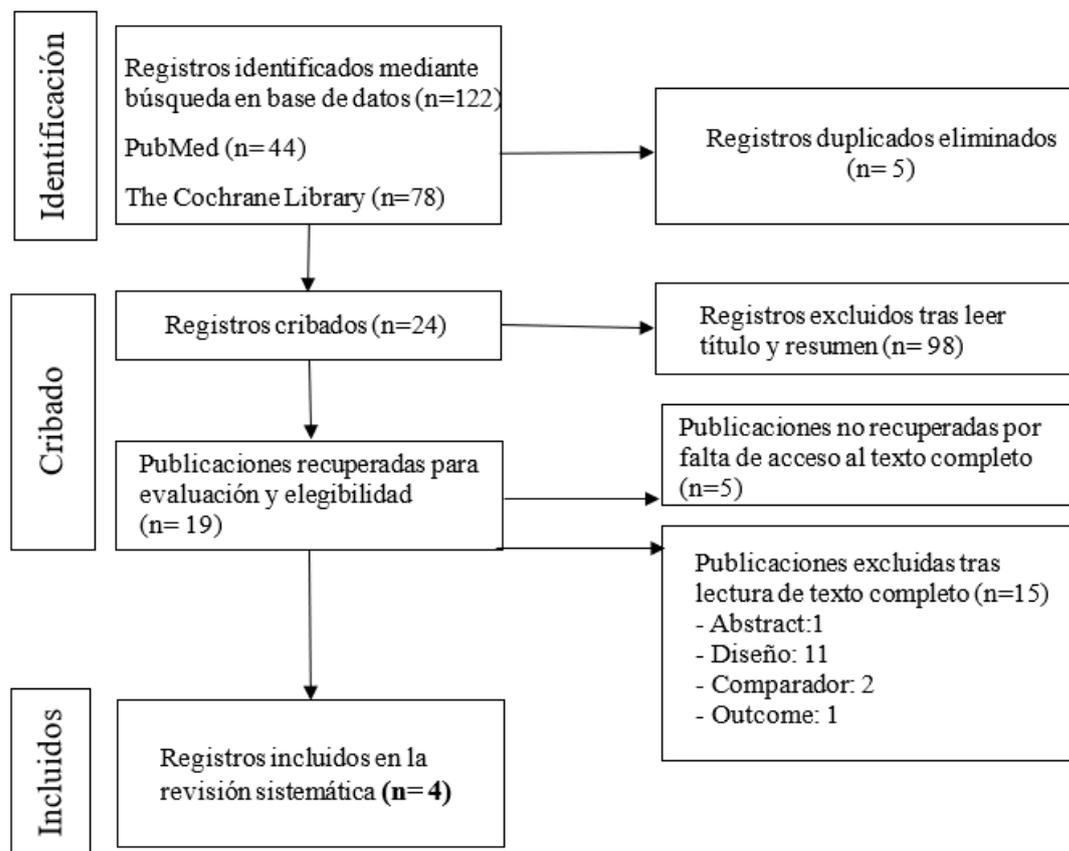


Diagrama de flujo de la selección de artículos incluidos en la revisión

## Características de los Estudios

Las características de los estudios incluidos se encuentran resumidas en el **Apéndice F**, que se comentan a continuación.

Ichikawa et al. (2017) establecieron como objetivos en su estudio evaluar la eficacia y la seguridad del consumo de Aripiprazol para tratar la irritabilidad en niños/as y adolescentes con TEA. Realizaron un estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado. Su muestra fue en niños/as y adolescentes en rangos de edad comprendidos entre los 6 y los 17 años que estuvieran dentro del espectro autista y presentaran conductas

disruptivas. El método consistió en una primera fase de 4 semanas donde se realizaron

**Campus de la Orotava**

Calle Inocencio García, 1 (38300) La Orotava

[www.universidadeuropea.com](http://www.universidadeuropea.com)

las pruebas de screening y la toma de la línea base, luego se programaron visitas médicas por 8 semanas para dos grupos de trabajo, uno placebo y otro en toma de la medicación. La meta consistió en llegar a una toma máxima de 15 mg al día de Aripiprazol comenzando con dosis pequeñas las primeras semanas. Entre los instrumentos utilizados para este estudio hicieron uso de Aberrant Behavior Checklist Irritability Subscale (ABC-J) para población japonesa y el Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I).

Por su parte, en Tailandia, Wongpakaran et al. (2017) realizó un estudio donde se evaluó el impacto de aportar intervención farmacéutica especializada en psiquiatría (PS) para identificar y resolver problemas relacionados a la toma de la medicación (Risperidona y Aripiprazol) en niños/as entre 2.5 a 12 años con trastorno del espectro autista y conductas disruptivas, mejorando los resultados farmacoterapéuticos. El diseño del estudio fue un ensayo prospectivo, aleatorizado y abierto de 8 semanas, donde el método con los pacientes del grupo de intervención fue recibir intervención farmacológica con un farmacéutico especializado en psiquiatría (PS), mientras que el grupo control recibió un cuidado habitual por el farmacéutico del hospital. La distribución de la medicación fue dar medicación de Risperidona para aquellos pacientes con conductas asociadas a autolesiones, agresiones y rabietas como síntomas predominantes en los días de consulta; mientras que se les pautó Aripiprazol para los síntomas asociados a estado de ánimo lábil, llanto incontrolable o gritos. Los instrumentos utilizados fueron el Aberrant Behavior Checklist Irritability Subscale (ABC-I) y el Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I).

Asimismo, Loebel et al. (2016) evaluaron la eficacia y la seguridad a corto

plazo del uso de la Lurasidona para tratar irritabilidad en niños/as y adolescentes (6-17 años) con trastorno del espectro autista. Su estudio fue un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con dosis fijas y el uso de un grupo control. Las personas pertenecientes al grupo de intervención recibieron una dosis diaria de Lurasidona (20 o 60 mg/día), mientras que el grupo control recibió la medicación placebo, ambos en la noche junto a la comida o pasado 30 minutos de la misma. Se prohibió el uso de otras medicaciones psicotrópicas durante el transcurso del estudio. Los instrumentos utilizados fueron: Aberrant Behavior Checklist Irritability subscale (ABC-I, the primary end point) y The Clinical Global Impressions Improvement (CGI-I) scale.

Finalmente, DeVane et al. (2019) realizaron un estudio paralelo de ensayo clínico aleatorizado doble ciego, con 80 niños/as y adolescentes en edades comprendidas entre los 6 a los 17 años con trastorno del espectro autista, donde tuvieron como objetivo aportar una guía y soporte desde la evidencia para la selección y monitoreo del tratamiento inicial de farmacoterapia con predictores de eficacia, tolerancia y seguridad de la medicación. Todos los participantes recibieron 2 semanas de placebo antes de ser separados en tres grupos, el primer grupo asignado a la toma de Aripiprazol (31 pacientes), el segundo a la toma de Risperidona (30 pacientes) y el tercer grupo placebo tuvo el cuidado habitual por responder positivamente a la toma de la medicación placebo las dos semanas de prueba. Las primeras 4 semanas consistieron en ajustes paulatinos en la medicación, hasta que se mantuvo una toma de dosis estable las siguientes 6 semanas. Entre los instrumentos de medición utilizados estuvieron: The ABC, the Children 's Sleep Habits Questionnaire, Simpson-Angus Extrapramidal Side

Effects Scale (SAS), The Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), The Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), CGI-S y el CGI-Improvement (CGI-I).

### **Riesgo de Sesgo de los Estudios Individuales**

A través del uso del método de análisis de la herramienta Cochrane (ver las tablas de los **Apéndices G, H, I y J**), se obtuvieron los siguientes resultados por cada estudio en relación a los riesgos de sesgos:

- Ichikawa et al. (2017): Bajo riesgo de sesgo para todos los ítems, y por tanto bajo riesgo de sesgo en general.
- Wongpakaran et al. (2017): Alto riesgo de sesgo en el ocultamiento de la asignación, en el cegamiento de los participantes y en el cegamiento de los evaluadores. Para los demás ítems presenta un bajo riesgo de sesgo. Sin embargo, por su combinación de ítems de alto y bajo riesgo, se clasifica el riesgo general de sesgo del estudio como incierto.
- Loebel et al. (2016): Para todos los ítems, y en general, bajo riesgo de sesgo.
- DeVane et al. (2019): Presenta bajo riesgo para todos los ítems, y en general.

Los resultados globales obtenidos de cada ítem de tipo de sesgo fueron (ver

#### **Apéndice K y M):**

- Generación de la secuencia aleatoria: Todos los estudios presentan un riesgo bajo de sesgo.
- Ocultamiento de la asignación: Un estudio presenta un alto riesgo de sesgo, los demás riesgo bajo de sesgo.

- Cegamiento de los participantes: Un estudio presenta alto riesgo de sesgo, los demás riesgo bajo de sesgo.
- Cegamiento de los evaluadores: Un estudio presenta alto riesgo de sesgo, los demás riesgo bajo de sesgo.
- Sesgo de desgaste en el cegamiento de los evaluadores: Todos los estudios presentan un bajo riesgo de sesgo.
- Manejo de los datos de resultado incompletos a más corto plazo de 2 a 6 semanas: Todos los estudios presentan un bajo riesgo de sesgo.
- Manejo de los datos de resultado incompletos a más de 6 semanas: Todos los estudios presentan un bajo riesgo de sesgo.
- Notificación selectiva: Todos los estudios presentan un bajo riesgo de sesgo.
- Riesgo de sesgo general: Un estudio presenta un riesgo incierto de sesgo, y los demás un bajo riesgo de sesgo

### **Resultados de los Estudios Individuales**

Ichikawa et al. (2017), realizaron un análisis de covarianza (ANCOVA) para poder evaluar el cambio de los puntajes de las medidas tomadas. Para ello, el modelo de ANCOVA para el conjunto de datos de las observaciones finales (LOCF) incluyeron las medidas tomadas en la línea base para precisar la covarianza y el peso corporal ( $\geq 40$  kg o  $< 40$  kg), además del tratamiento como efectos principales a priori. Los valores de P que generaron a partir del modelo ANOVA, probaron las diferencias de tratamiento de medias de mínimos cuadrados (DT). Su estudio presentaba dos grupos, uno en tratamiento y otro placebo; los pacientes que recibieron como tratamiento el Aripiprazol demostraron una mejoría significativa en comparación con

el grupo placebo en el test ABC-J. Esto quiere decir, que demostraron un progreso positivo en su conducta en sus puntajes de CGI-S desde la segunda semana hasta la octava semana de tratamiento y se vió reflejado en sus puntajes de CGAS a partir de la semana 4 a la 8.

En cambio, el estudio realizado por Wongpakaran et al. (2017), hicieron uso de dos medicaciones a partir de los síntomas predominantes en los pacientes, la Risperidona y el Aripiprazol. Igualmente conformaron dos grupos, uno de tratamiento y otro placebo, y a partir de la semana 8 solo un total de pacientes que no tuvo reacciones adversas y un tratamiento efectivo fueron de 13 (52%), respectivamente ( $p = 0,016$ ). El propósito del estudio se encontraba enfocado en la especialización del tratamiento adecuado para los pacientes con un fármaco especializado en psiquiatría, para evitar la selección inadecuada de medicamentos, así como el incumplimiento de la misma o uso de pseudoterapias alternativas, mejorando de este modo los resultados farmacoterapéuticos. Esto trajo como resultado que las puntuaciones medias del ABC-I mejoran en comparación con la línea base, sobre todo en el grupo de intervención más que en el grupo control ( $9,8 \pm 5,6$  vs  $17,7 \pm 7,9$ ;  $p < 0,001$ ).

Loebel et al. (2016), hicieron uso de la Lurasidona en un estudio de 150 participantes, con tres grupos: dos de tratamiento y uno placebo. Tomaron las medidas para determinar la mejoría e hicieron uso de los mínimos cuadrados (LS) para determinar el error estándar. Hasta la semana 6 en el puntaje de ABC-I no hubo cambios significativos entre la toma de la dosis de 20/mg día ( $-8,8 [1,5]$ ) y la toma de 60 mg/día ( $-9,4 [1,4]$ ) en comparación con el placebo ( $-7,5 [1,5]$ ;  $p = 0,55$  y  $0,36$ ). Las

puntuaciones de CGI-I mostraron mejoría significativa en la media LS a partir de la semana 6 para la toma de la dosis de 20 mg/día en comparación con el placebo (2,8 [0,2] frente a 3,4 [0,2];  $p = 0,035$ ), no siendo así para la toma de Lurasidona 60 mg/día (3,1 [0,2];  $p = 0,27$ ).

Por último, DeVane et al. (2019), por su parte realizó un estudio comparativo entre la toma de la Risperidona y el Aripiprazol, donde notaron una mejoría significativa en la subescala de irritabilidad del Aberrant Behavior Checklist después de una semana del inicio del tratamiento y esta mejora continuó el resto de las 9 semanas más la fase de extensión de la intervención. No obstante, la mejoría fue más significativa en el grupo con tratamiento de Risperidona en todos los períodos de evaluación y fue mejor en su significancia estadística que el grupo con toma de Aripiprazol en la semana 3 a la 6 ( $p < 0,05$ ). Durante los períodos de ajuste de dosis, no se produjeron efectos adversos y el aumento de peso medio de los participantes fue mayor para el grupo con tratamiento con Aripiprazol que el peso medio del grupo con Risperidona desde la semana 4 a las 10, pero posteriormente dejó de ser significativa.

### **Resultados de la Síntesis**

Los objetivos establecidos en la presente revisión sistemática fueron dirigidos a estudiar los efectos de la medicación antipsicótica en población infanto-juvenil con trastorno del espectro autista y conductas disruptivas asociadas. Los estudios incluidos son ensayos controlados aleatorizados (Ichikawa et al., 2017; Wongpakaran et al. 2017; Loebel et al. 2016 y DeVane et al. 2019).

La muestra total de participantes fue de 353 personas, con una media de edad

general de 9 años. Los estudios presentan desigualdad entre el sexo de los participantes, siendo predominante la muestra masculina sobre la femenina, independientemente de la ubicación geográfica.

Los comparadores utilizados para valorar los efectos del tratamiento fueron: evaluación de la eficacia de los antipsicóticos para disminuir las conductas disruptivas, comparación de la eficacia y seguridad de antipsicóticos como la Risperidona y el Aripiprazol, farmacoterapia especializada con antipsicóticos para la medicación temprana y segura, uso de antipsicóticos poco usuales como la Lurasidona para tratar conductas disruptivas y el grado de tolerancia al uso de diferentes dosis de la medicación.

Los estudios utilizaron escalas similares, siendo las más pertinentes: el test de Aberrant Behavior Checklist-Irritability (ABC), particularmente su subescala de Irritabilidad (ABC-I), el Clinical Global Impression-Severity of Illness scale (CGI-S) y el CGI-Improvement (CGI-I) para medir las variables asociadas a las conductas disruptivas (irritabilidad, agresividad, agitación). Como la población de interés fue niños/as y adolescentes con diagnóstico del espectro autista, hicieron uso de del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales tanto su cuarta edición revisada como la quinta edición (DSM-IV-TR y DSM-V), así como entrevistas y escalas de observación: Autism Diagnostic Interview–Revised (ADIR) y el Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS). Algunos de los estudios también tomaron medidas asociadas al coeficiente intelectual con el Stanford-Binet Intelligence Scale (5th edition).

Para medir la seguridad y tolerancia a la medicación utilizaron escalas varias

como: Simpson-Angus Extrapiramidal Side Effects Scale (SAS), Drug Induced Extrapiramidal Symptoms Scale (DIEPSS), the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and the Barnes Akathisia Rating Scale (BAS), the Dyskinesia Identification User System (DISCUS) y Neuroleptic Side Effects Checklist (NLSEC). A esto también se le complementaron con el registro de eventos adversos (EA): signos vitales, peso corporal y Electroencefalogramas (EEG) y Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), además se tomaron en cuenta a los cuidadores de los pacientes usando el Caregiver Strain Questionnaire (CGSQ)

Para medir variables relacionadas con efectos secundarios de la toma de la medicación, los estudios variaron en el uso del Simpson-Angus Extrapiramidal Side Effects Scale (SAS), Drug Induced Extrapiramidal Symptoms Scale (DIEPSS), the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and the Barnes Akathisia Rating Scale (BAS), the Dyskinesia Identification User System (DISCUS) y Neuroleptic Side Effects Checklist (NLSEC).

La medición de otras conductas observadas, que no estaban asociadas a las variables de estudio, hicieron uso algunos de los ensayos el Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS, escala de impulsividad), Repetitive Behavior Scale-Revised (RBS-R), y el Schalock Quality of Life (QOL) scale.

Las medidas estadísticas por excelencia fueron el Análisis de la Varianza (ANOVA) y Análisis de la Covarianza (ANCOVA), para medir tanto la covarianza de medidas continuas y obtener los intervalos de confianza en las diferencias de tratamientos, además del uso de chi cuadrado de Pearson con el mismo objetivo.

También plantearon el uso de Modelos Mixtos para Medidas Repetidas (MMRM) para análisis longitudinales de medidas continuas, T de Student para variables continuas y la Prueba exacta de Fisher para variables categóricas, entre otros estadísticos.

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios sugieren que los antipsicóticos ayudan al control de las conductas disruptivas, disminuyendo en gran medida su frecuencia. Asimismo, medicamentos frecuentes como la Risperidona han reafirmado su eficacia, en dosis flexibles. El efecto adverso más frecuente fue la somnolencia y al principio de la toma hubo subida de peso, sin embargo, dichos síntomas se estabilizaron en semanas posteriores a la continuación del tratamiento (Ichikawa et al. 2017). Asimismo, problemas asociados a la toma de la medicación (DRP) se encontraban relacionados a una mala administración de dosis o fármacos no efectivos, concluyendo en una falta de adherencia al tratamiento, por lo que la intervención con profesionales especializados mejoró a largo plazo el pronóstico del tratamiento y su efectividad, tomando en cuenta la gravedad de los síntomas reportados por los test como ABC-I y haciendo ajustes a demanda de cada caso (Wongpakaran et al. 2016).

Otros fármacos, como el Aripiprazol también contribuyeron a la mejoría de la sintomatología, aunque eran más efectivos en síntomas predominantes como labilidad emocional, llanto repentino o gritos. Por su parte, la Risperidona mejoraba con más eficacia síntomas asociados a autoagresiones, agresividad general o rabietas (Wongpakaran et al. 2016). Otros estudios, también comprobaron la seguridad y tolerancia del mismo, teniendo menos efectos secundarios al principio de la toma como

subida de peso en comparación con la Risperidona, aunque a largo plazo ambos medicamentos eran igual de seguros y se nivelaba el índice de masa corporal de los participantes (DeVane et al. 2019).

Finalmente, otros antipsicóticos menos comunes como la Lurasidona también fueron puestos a prueba para conocer su eficacia. Aunque no arrojaron resultados significativos en comparación con el tratamiento usual, no obstante, sí presentaban cierta mejoría en el CGI solo en el grupo que tomaba dosis bajas de la medicación (20 mg/días) pero no era significativa el ABC-I. Los efectos adversos fueron más frecuentes en las tomas altas de la medicación (60 mg/días) que en dosis bajas (Loebel et al. 2016).

### **Certeza de la Evidencia y Sesgos en la Publicación**

La evaluación se realizó a través del Programa de Habilidades de Evaluación Crítica (CASPe), versión en español (Cabello y Pijoan, 2022), que permite valorar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. La herramienta contribuye realizar un análisis de la validez tanto interna como externa, donde los resultados obtenidos a través de dar respuesta a 11 preguntas con tres tipos de respuesta (Sí, No y No Sé) se encuentra disponible en el **Apéndice Ñ**.

Las puntuaciones que se obtuvieron fueron: Ichikawa et al. (2017) obtuvo la puntuación máxima de 11, al igual que Loebel et al. (2016) y DeVane et al. (2019), lo cual indica que el riesgo de sesgo es mínimo y la calidad metodológica mayor. Solo Wongpakaran et al. (2017) obtuvo una puntuación de 10 debido a las mediciones de desenlaces. En general, la validez de los estudios es elevada, así como su fiabilidad.

### **Discusión**

Los estudios incluidos de Ichikawa et al. 2017; DeVane et al., 2019; Loebel et al., 2016 y Wongpakaran et al. 2017, luego de haber sido analizados en esta revisión, permite concluir que los antipsicóticos de segunda generación contribuyen en la reducción de conductas disruptivas en poblaciones infanto-juveniles con trastorno del espectro autista. Su eficacia y seguridad se ven demostradas, particularmente en la Risperidona seguida del Aripiprazol, siendo sus efectos adversos (EA) poco significativos en la calidad de vida de sus usuarios.

La mejoría se evidencia desde las primeras semanas del tratamiento, siempre y cuando se sigan los protocolos para la toma adecuada de la misma. Es decir, la introducción paulatina de la medicación en dosis bajas hasta alcanzar la dosis máxima recomendada, siempre en observación del nivel de tolerancia del paciente a la misma y de la mano de profesionales especializados en farmacología y psiquiatría. Por su parte, parece existir evidencia de que ambos antipsicóticos son más efectivos en ciertas conductas sobre otras, por lo que el conocimiento exhaustivo de las conductas observadas en los niños/as y adolescentes con TEA podría ser un factor determinante para la selección adecuada de un antipsicótico favorecedor (Wongpakaran et al., 2017; Ichikawa et al. 2017).

Por otro lado, los síntomas secundarios más comunes y que podrían ser de principal interés de tener en constante control son: el IMC y la somnolencia. Cabe destacar que estos estudios mantuvieron rigidez en cuanto a controles generales de la salud de los participantes, para de esta manera determinar cualquier otro cambio

fisiológico que pudiese ser de gravedad para ellos, y demostraron la seguridad en la toma de la medicación (DeVane et al., 2019; Loebel et al., 2016; Ichikawa et al. 2017).

Estudios como Ichikawa et al. (2017) y DeVane et al. (2019), que fueron estudios rigurosos en sus procesos de estandarización, presentan evidencias comparativas entre el tratamiento con dos antipsicóticos atípicos como son la Risperidona y el Aripiprazol en una población específica como es pacientes menores de edad con diagnósticos de TEA y conductas disruptivas. Es por ello, que unas de las dificultades de estos estudios fue encontrar muestra específica con estas características y que fuera representativa de la población de interés.

Por otra parte, trataron que los participantes no tuvieran un tratamiento farmacológico al momento de la investigación ni previo con antipsicóticos. De esta manera, valorar los efectos e impacto reales del mismo, así como también que no existieran tolerancias o resistencias a la medicación. No obstante, esto también supone que al ser muestras “puras”, se desconoce la interacción de los antipsicóticos en presencia de otros fármacos potentes o en pacientes que ya hayan estado expuestos a medicamentos de la misma familia de dicho fármaco (Ichikawa et al. 2017; DeVane et al. 2019).

Por su parte, el ensayo clínico aleatorizado de Wongpakaran et al. (2017), además de comparar dos grupos y hacer uso de dos medicamentos antipsicóticos atípicos, incluyen en su investigación la presencia de un profesional de la farmacología especializado en psiquiatría. Parte de la relevancia de la presencia del especialista es tratar de disminuir los problemas asociados a la prescripción errónea o dosis no

terapéuticas, lo cual puede resultar en falta de adherencia o seguimiento de instrucciones médicas por parte de las familias responsables de los pacientes menores de edad. Las limitaciones de este estudio recaen en sesgos asociados a identificar problemas asociados con la medicación, ya que no hubo cegamiento de los farmacéuticos especializados en psiquiatría. Sin embargo, trataron de restringir esta limitación haciendo uso de un sistema de clasificación para dicha identificación de problemas antes de la intervención con los farmacéuticos.

Según Loebel et al. (2016) una opción de antipsicótico atípico para el tratamiento de la irritabilidad asociada al diagnóstico TEA, fue la Lurasidona. Esta, al igual que la Risperidona y el Aripiprazol, interviene en receptores de la dopamina (D2) y la serotonina, aunque su mecanismo de acción tiene mayor interacción con los receptores serotoninérgicos 5-HT1A, encargados del afrontamiento pasivo del estrés, ansiedad y agresividad, a diferencia de la Risperidona. A su vez, es un antagonista total de D2 (al igual que la risperidona), mientras que el Aripiprazol es solo un agonista parcial.

No obstante, el estudio no arrojó resultados significativos en relación al grupo placebo, además de que la comparación de la medicación fue entre grupos experimentales de Lurasidona con dosis fijadas (20 mg o 60 mg), dando mejores resultados dosis baja de la medicación en comparación con el grupo control en el Clinical Global Impression (CGI), pero no en el caso de la reducción de las conductas desadaptativas como la irritabilidad. No hubo comparación entre grupos de otras medicaciones que ya han demostrado efectividad, además de que en la muestra de participantes no hubo controles asociados a la medicación preexistente en su tratamiento

**Campus de la Orotava**

Calle Inocencio García, 1 (38300) La Orotava

[www.universidadeuropea.com](http://www.universidadeuropea.com)

o uso de antipsicóticos en el pasado. Asimismo, no se eliminó a personas que respondieron positivamente a la medicación placebo y que pudiera de esta manera arrojar falsos negativos a los resultados.

En general, los estudios tuvieron limitaciones asociadas al balance del sexo de los participantes, siendo predominante el sexo masculino (83,85%) sobre el femenino (16,14%). La escala utilizada para medir la disminución de las conductas alteradas (Aberrant Behavior Checklist) depende de que un cuidador o un observador de respuesta a las mismas, por lo que siempre puede estar sujeta a sesgos u opiniones subjetivas.

Otros aspectos a considerar en las limitaciones del proceso de revisión realizado fueron: la falta de estudios actuales de ensayos controlados aleatorizados relacionados con la población y medicación objeto estudio, destacando la escasez de estudios en el territorio español; el acceso limitado a algunos artículos que podrían otorgar mayor información en torno a la eficacia y seguridad de la farmacoterapia. Por otra parte, la exclusión de factores como la psicoterapia dentro de estas investigaciones en comparación o en conjunto con la medicación antipsicótica.

En conclusión, los antipsicóticos atípicos presentados en el análisis de los estudios de esta revisión sistemática, han demostrado que son eficaces y seguros para tratar conductas disruptivas o alteradas graves como la irritabilidad, agresividad, rabietas, etc. disminuyendo su severidad y frecuencia. No obstante, deben siempre ir de la mano con controles en la aparición de síntomas adversos como lo son la somnolencia o subida de peso. También la tolerancia a la medicación puede venir asociada a

resistencia por exposición a antipsicóticos consumidos en el pasado o dosis inadecuadas que no tienen ningún tipo de efecto terapéutico. Por ello, es recomendable que el personal esté especializado en el trabajo de este tipo de patologías y entrenado en farmacología psiquiátrica, ya que otorga calidad en la atención médica y un tratamiento personalizado. Otro punto relevante es que las familias o responsables reciban asesoramiento en relación a la terapia farmacológica, ya que previene percepciones erróneas del tratamiento, como los miedos asociados a la misma o creencias subjetivas, y fomenta la adherencia al mismo.

Lamentablemente, no se dispone de literatura suficiente que permita conocer intervenciones donde se comparen la farmacoterapia y la psicoterapia para la disminución de las conductas disruptivas en personas con trastorno del espectro autista. La psicoterapia puede ser un potenciador positivo en conjunto con el tratamiento farmacológico para trabajar con pacientes con las características de interés. Asimismo, podría permitir trabajar, no solo conductas alteradas, sino otro compendio de síntomas asociados al trastorno. También podría ser una opción alternativa para aquellos casos en donde la medicación presenta efectos adversos pronunciados en pacientes con diferencias genéticas o fisiológicas donde el metabolismo de los antipsicóticos puede presentar un alto riesgo.

Hasta ahora, solo está permitido el uso de la Risperidona en España para tratar las conductas disruptivas. Esto supone una desventaja para las personas que no responden positivamente a esta medicación, ya que legalmente no hay otros fármacos de este tipo que puedan ser opciones en el mercado. A pesar de ello, los médicos a través de ensayo y error, hacen uso de los antipsicóticos en su práctica profesional como uso

compasivo de la medicación. Esta opción existe precisamente por la falta de estudios clínicos que den evidencia necesaria para ampliar el abanico de opciones aprobadas por agencias gubernamentales como el EMA.

En definitiva, se requiere de futuras investigaciones que apunten a realizar más estudios asociados a poblaciones con trastornos específicos del neurodesarrollo como es el trastorno del espectro autista, con gamas de edades más amplias, donde se pongan a prueba intervenciones con otros fármacos que permitan ampliar las opciones en el tratamiento. De la misma manera, hacer estudios que fomenten y respalden la terapia psicológica para el tratamiento de las conductas desadaptativas y/o disruptivas, ya sea de forma individual o en conjunto con la farmacoterapia. Aunque los profesionales médicos hacen lo mejor posible por mejorar las condiciones de vida de sus pacientes con estas características a través de la medicación compasiva, esto también supone un riesgo debido al desconocimiento de cómo afectará a corto y largo plazo su calidad de vida.

Finalmente, otros factores a considerar para futuras investigaciones serían el estudio exhaustivo a nivel neurocognitivo del funcionamiento de la medicación en pacientes con las características aquí descritas, a su vez, conocer la fisiopatología que origina la aparición de conductas irritables, agresivas y/o autolesivas en el trastorno del espectro autista. También sería relevante llevar a cabo estudios longitudinales (de 1 a dos años) en el uso prolongado de los antipsicóticos atípicos y si mantienen su eficacia y seguridad en el tiempo.

## Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Risperdal. (Consultado el 30 de enero de 2025.) Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60336/FT\\_60336.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60336/FT_60336.html)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Aripiprazol Cinfá. (Consultado el 30 de enero de 2025.) Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79317/FT\\_79317.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79317/FT_79317.html)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Latuda. (Consultado el 30 de enero de 2025.) Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114913002/FT\\_114913002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114913002/FT_114913002.html)
- American Psychiatric Association (2022). DSM-5-TR: Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: texto revisado. Trastornos del Neurodesarrollo. American Psychiatric Association.
- Bartoli, F., Cavaleri, D., Callovini, T., Riboldi, I., Crocamo, C., D'Agostino, A., Martinotti, G., Bertolini, F., Ostuzzi, G., Barbui, C., Carrà, G., & STAR Network Depot Investigators (2022). Comparing 1-year effectiveness and acceptability of once-monthly paliperidone palmitate and aripiprazole monohydrate for schizophrenia spectrum disorders: Findings from the STAR Network Depot Study. *Psychiatry research*, 309, 114405.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114405>
- Cabello J.B y Pijoan J.I, (2022) Lectura crítica de estudios de tratamiento. Ensayos aleatorios. Elsevier: Barcelona.
- CASPE, R. (2016). Critical Appraisal Skills Programme Español.
- Castillo, A. y Grau, C. (2016). Conductas disruptivas en el alumnado con TEA: estudio de un caso. *ENSAYOS, Revista de la Facultad de Educación de Albacete*, 31(2).  
Enlace web: <http://www.revista.uclm.es/index.php/ensayos>

- Confederación de Autismo España (2024, 27 de enero) *El ministro de Derechos Sociales, Consumo y Agenda 2030 inaugura la primera Asamblea General de 2024 de Autismo España* [Comunicado de prensa]. [https://autismo.org.es/wp-content/uploads/2024/01/20240127\\_NdP\\_AsambleaAutismoEspana\\_MinistroDerechosSociales.pdf](https://autismo.org.es/wp-content/uploads/2024/01/20240127_NdP_AsambleaAutismoEspana_MinistroDerechosSociales.pdf)
- Chowdhury, M., Aman, M. G., Scahill, L., Swiezy, N., Arnold, L. E., Lecavalier, L., Johnson, C., Handen, B., Stigler, K., Bearss, K., Sukhodolsky, D., & McDougle, C. J. (2010). The Home Situations Questionnaire-PDD version: factor structure and psychometric properties. *Journal of intellectual disability research: JIDR*, 54(3), 281–291. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01259.x>
- Del Valle, F. M., Pérez, A. G., & del Pozo, R. L. (2022). Trastornos del espectro del autismo. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*;1:75-83. Recuperado el 3 de noviembre de 2024, de <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/08.pdf>
- DeVane C.L, Charles J.M, Abramson R.K, Williams J.E, Carpenter L.A, Raven S, Gwynette F, Stuck C.A, Geesey M.E, Bradley C, Donovan J.L, Hall A.G, Sherk S.T, Powers N.R, Spratt E, Kinsman A, Kruesi M.J, Bragg J.E Jr (2019) Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. *Pharmacotherapy*. (6):626-635. doi: 10.1002/phar.2271.
- Dietz, P. M., Rose, C. E., McArthur, D., & Maenner, M. (2020). National and State Estimates of Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 50(12), 4258–4266. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04494-4>
- Hervás A, y Rueda I. (2018) Alteraciones de conducta en los trastornos del espectro autista. *Revista de Neurología* 66 (1). Recuperado de: <http://www.svnps.org/documentos/alter-autista.pdf>
- Higgins J.P.T, Altman D.G, Sterne J.A.C (2011). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for*

*Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration.* Disponible en [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

Higgins J.P.T, Morgan R.L, Rooney A.A, Taylor K.W, Thayer K.A, Raquel A. Silva R.A, Courtney Lemeris C., Akl E.A, Bateson T.F, Berkman N.D, Glenn B.S, Hróbjartsson A., LaKind J.S, McAleenan A., Meerpohl J.J, Nachman R.M, Obbagy J.E, O'Connor A, Radke E.G, Savović J, Schünemann H.J, Shea B, Tilling K., Verbeek J., Viswanathan M., Sterne J.A.C. (2024) A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environment International* (published online Mar 24); doi: 10.1016/j.envint.2024.108602.

Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, Ono H, Usuki C, Tadori Y. (2017). Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2017 Oct;48(5):796-806. doi: 10.1007/s10578-016-0704-x.

Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, Mankoski R, Findling R.L, (2016). Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*;46(4):1153-63. doi: 10.1007/s10803-015-2628-x.

Organización Mundial de la Salud. (2019). Trastorno del Espectro Autista. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión (CIE-11). Recuperado de: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/es#437815624>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International journal of surgery*, 88. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.105906>

Ramerman, L., de Kuijper, G., Scheers, T., Vink, M., Vrijmoeth, P., & Hoekstra, P. J. (2019). Is risperidone effective in reducing challenging behaviours in individuals with intellectual disabilities after 1 year or longer use? A placebo-controlled,

**Campus de la Orotava**  
Calle Inocencio García, 1 (38300) La Orotava  
[www.universidadeuropea.com](http://www.universidadeuropea.com)

randomised, double-blind discontinuation study: Long-term effectiveness of off-label risperidone. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, 63(5), 418–428. <https://doi.org/10.1111/jir.12584>

Reyes E, Pizarro L. (2022) Role of pharmacological therapy in autism spectrum disorder. *Revista Médica Clínica Las Condes*; 33(4): 387- 399. DOI: 10.1016/j.rmcl.2022.07.002.

Scahill, L. (2008). How Do I Decide Whether or Not to Use Medication for My Child with Autism? Should I Try Behavior Therapy First?. *J Autism Dev Disord* 38, 1197–1198. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0573-7>

Ministerio de Sanidad (2022) *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Trastornos del Espectro Autista: evidencia científica sobre la detección, el diagnóstico y el tratamiento*. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. [https://redets.sanidad.gob.es/documentos/OSTEBA\\_TEA.pdf](https://redets.sanidad.gob.es/documentos/OSTEBA_TEA.pdf)

Wongpakaran R, Suansanae T, Tan-Khum T, Kraivichian C, Ongarjsakulman R, Suthisisang C. (2017) Impact of providing psychiatry specialty pharmacist intervention on reducing drug-related problems among children with autism spectrum disorder related to disruptive behavioural symptoms: A prospective randomized open-label study. *J Clin Pharm Ther* ;42(3):329-336. doi: 10.1111/jcpt.12518.

Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 15(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>

Zuddas, A., Zanni, R., & Usala, T. (2011). Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(8), 600–620. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.04.001>

## Apéndices

### Apéndice A

#### *Criterios de selección de estudios*

---

#### Criterios de inclusión

---

**(a) Tipo de estudio:** Estudios controlados aleatorizados (ECA)

---

**(b) Publicados a partir de 2014**

---

**(c) Objeto de estudio:** población de niño/as y adolescentes con diagnóstico de TEA

---

**(d) Idioma castellano e inglés**

---

**(e) Abordan variables de interés:** Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico, así como la disminución de las conductas alteradas

---

**(f) Documento de libre acceso a texto completo**

### Apéndice B

#### *Estrategias de búsqueda según las bases de datos*

Base de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	(("Child*" [Mesh]) OR ("Adolescent*" [Mesh])) AND (("Autism Spectrum Disorder" [Mesh]) OR ("Autistic Disorder" [Mesh]) OR ("ADS")) AND ("Antipsychotic Agents" [Mesh] OR "Antipsychotic Agents" [Pharmacological])

---

Action]) OR ("Risperidone"[Mesh]) OR ("Aripiprazole"[Mesh]) OR ("Quetiapine Fumarate"[Mesh]) OR ("Olanzapine"[Mesh]) OR ("Lurasidone Hydrochloride"[Mesh]) OR ("Clozapine"[Mesh]) OR ("Paliperidone Palmitate"[Mesh]) OR ("Loxapine"[Mesh]) OR ("cariprazine" [Supplementary Concept])[Mesh]) AND (("Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorders"[Mesh]) OR ("Aggression"[Mesh]) OR ("Irritable Mood"[Mesh]) OR ("behavioral disorder") OR ("irritability"))

---

**Cochrane Library**

((“Children”) OR (“Adolescent”)) AND ((“Autism spectrum disorder”) OR (“Autistic disorder”) OR (“ASD”)) AND ((“Antipsychotic drug”) OR (“Antipsychotic”) OR (“Risperidone”) OR (“Aripiprazole”) OR (“Quetiapine”) OR (“Olanzapine”) OR (“Lurasidone”) OR (“Clozapine”) OR (“Paliperidone”) OR (“Loxapine”) OR (“Cariprazine”)) AND ((“Behavioral disorder”) OR (“Irritability”) OR (“Aggression”))

## Apéndice C

### *Recopilación de estudios excluidos*

---

#### **Estudios Excluidos**

---

##### **Motivo de Exclusión:** Comparador

---

1. Mahajan S, Arun P, Chauhan N. (2022) Efficacy of Risperidone and Methylphenidate for Problem Behaviors and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Randomized Trial. *Journal of Indian Association for Child and Adolescent Mental Health*.18(2):186-195.  
doi:10.1177/09731342221096496
  2. Arnold L.E, Farmer C, Kraemer H.C, Davies M, Witwer A, Chuang S, DiSilvestro R, McDougle C.J, McCracken J, Vitiello B, Aman M.G, Scahill L, Posey D.J, Swiezy N.B. (2010) Moderators, mediators, and other predictors of risperidone response in children with autistic disorder and irritability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 20(2):83-93. doi: 10.1089/cap.2009.0022.
- 

##### **Motivo de Exclusión:** Diseño

---

1. Carroll, D., Hallett, V., McDougale, C. J., Aman, M. G., McCracken, J. T., Tierney, E., Arnold, L. E., Sukhodolsky, D. G., Lecavalier, L., Handen, B. L., Swiezy, N., Johnson, C., Bearss, K., Vitiello, B., & Scahill, L. (2014). Examination of aggression and self-injury in children with autism spectrum disorders and serious behavioral problems. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 23(1), 57–72.  
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.08.002>
2. Maloney, A., Mick, E. O., & Frazier, J. (2014). Aripiprazole decreases irritability in 12 out of 14 youth with autism spectrum disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 24(6), 357–359.  
<https://doi.org/10.1089/cap.2013.0143>
3. Aman M, Rettiganti M, Nagaraja H.N, Hollway J.A, McCracken J, McDougale C.J, Tierney E, Scahill L, Arnold LE, Hellings J, Posey D.J, Swiezy N.B, Ghuman J, Grados M, Shah B, Vitiello B. (2015) Tolerability, Safety, and Benefits of Risperidone in Children and Adolescents with Autism: 21-Month Follow-up After 8-Week Placebo-Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 25(6):482-93. doi: 10.1089/cap.2015.0005.
4. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2011 Enero 24. Identifier NCT00261508, A Study of the Effectiveness and Safety of Risperidone Versus Placebo in the Treatment of Children With Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders (PDD) 2024 Nov 26 [cited 2024 Dec 9] Available from: [Study Details | A Study of the](#)

[Effectiveness and Safety of Risperidone Versus Placebo in the Treatment of Children With Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders \(PDD\) | ClinicalTrials.gov](#)

5. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2014 May 9. Identifier NCT00576732, A Study of the Effectiveness and Safety of Two Doses of Risperidone in the Treatment of Children and Adolescents With Autistic Disorder. 2024 Nov 26 [cited 2024 Dec 9] Available from: [Study Details | A Study of the Effectiveness and Safety of Two Doses of Risperidone in the Treatment of Children and Adolescents With Autistic Disorder | ClinicalTrials.gov](#)
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2015 Oct 15. Identifier NCT01624675, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone (R064766) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. 2024 Nov 26 [cited 2024 Dec 9] Available from: [Study Details | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risperidone \(R064766\) in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder | ClinicalTrials.gov](#)
7. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2018 Sep 26 . Identifier NCT01333072, Biomarkers in Autism of Aripiprazole and Risperidone Treatment (BAART). 2024 Nov 26 [cited 2024 Dec 9] Available from: [Study Details | Biomarkers in Autism of Aripiprazole and Risperidone Treatment \(BAART\) | ClinicalTrials.gov](#)

8. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2016 Feb 25. Identifier NCT01911442, Lurasidone Pediatric Autism Study. 2024 Nov 26 [cited 2024 Dec 9] Available from: [Study Details | Lurasidone Pediatric Autism Study | ClinicalTrials.gov](#)
9. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2024 Nov 12. Identifier NCT04903353, Pragmatic Trial Comparing Weight Gain in Children With Autism Taking Risperidone Versus Aripiprazole. 2024 Nov 26 [cited 2024 Dec 9] Available from: [Study Details | Pragmatic Trial Comparing Weight Gain in Children With Autism Taking Risperidone Versus Aripiprazole | ClinicalTrials.gov](#)
10. Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, Hollway J.A, McCracken J, McDougle C.J, Tierney E, Scahill L, Arnold L.E, Hellings J, Posey DJ, Swiezy N.B, Ghuman J, Grados M, Shah B, Vitiello B. (2015) Tolerability, Safety, and Benefits of Risperidone in Children and Adolescents with Autism: 21-Month Follow-up After 8-Week Placebo-Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*.25(6):482-93. doi: 10.1089/cap.2015.0005.
11. Hellings J.A, Reed G, Cain S.E, Zhou X, Barth F.X, Aman M.G, Palaguachi G.I, Mikhnev D, Teng R, Andridge R, Logan M, Butler M.G, Han J.C. (2015) Loxapine add-on for adolescents and adults with autism spectrum disorders and irritability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 25(2):150-9. doi: 10.1089/cap.2014.0003.

**Motivo de Exclusión:** Abstract

---

1. Levine S.Z, Kodesh A, Goldberg Y, Reichenberg A, Furukawa TA, Kolevzon A, Leucht S. (2016) Initial severity and efficacy of risperidone in autism: Results from the RUPP trial. *Eur Psychiatry*. 32:16-20. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.11.004.
- 

**Motivo de exclusión:** Outcome

---

1. Tobiasova, Z., van der Lingen, K. H., Scahill, L., Leckman, J. F., Zhang, Y., Chae, W., McCracken, J. T., McDougle, C. J., Vitiello, B., Tierney, E., Aman, M. G., Arnold, L. E., Katsovich, L., Hoekstra, P. J., Volkmar, F., Bothwell, A. L., & Kawikova, I. (2011). Risperidone-related improvement of irritability in children with autism is not associated with changes in serum of epidermal growth factor and interleukin-13. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 21(6), 555–564. <https://doi.org/10.1089/cap.2010.0134>

## Apéndice D

### *Selección de estudios*

<b>Base de datos</b>	<b>Plataforma de acceso</b>	<b>Fecha inicial</b>	<b>Fecha de acceso</b>	<b>N.º de resultados total</b>
<b>Pubmed</b>	Pubmed	Sin límite	13/01/2025	44
<b>The Cochrane Library</b>	The Cochrane Library	Sin límite	13/01/2025	78
<b>TOTAL</b>				<b>122</b>
DUPLICADOS automáticamente				3
DUPLICADOS manualmente				2
TOTAL SIN LOS DUPLICADOS				119
SELECCIÓN POR TÍTULO ABSTRACT				19
ARTÍCULOS NO LOCALIZADOS				5
<b>MOTIVOS DE EXCLUSIÓN</b>				
ABSTRACT			1	
DISEÑO			11	
PACIENTE			0	
INTERVENCIÓN			0	
COMPARADOR			2	
OUTCOME			1	
IDIOMA			0	
PROTOCOLO			0	

**Apéndice E***Estudios incluidos en la revisión*

---

**Estudios incluidos**

---

1. Ichikawa, H., Mikami, K., Okada, T., Yamashita, Y., Ishizaki, Y., Tomoda, A., Ono, H., Usuki, C., & Tadori, Y. (2017). Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Child psychiatry and human development*, 48(5), 796–806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>
2. Wongpakaran, R., Suansanae, T., Tan-Khum, T., Kraivichian, C., Ongarjsakulman, R., & Suthisang, C. (2017). Impact of providing psychiatry specialty pharmacist intervention on reducing drug-related problems among children with autism spectrum disorder related to disruptive behavioural symptoms: A prospective randomized open-label study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42(3), 329–336. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12518>
3. Loebel A, Brams M, Goldman R.S, Silva R, Hernandez D, Deng L, Mankoski R, Findling R.L (2016) Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*.46(4):1153-63. doi: 10.1007/s10803-015-2628-x.
4. DeVane C.L, Charles J.M, Abramson R.K, Williams J.E, Carpenter L.A, Raven S, Gwynette F, Stuck C.A, Geesey M.E, Bradley C, Donovan J.L, Hall A.G, Sherk S.T, Powers N.R, Spratt E, Kinsman A, Kruesi M.J, Bragg J.E Jr. (2019) Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. *Pharmacotherapy*. 39(6):626-635. doi: 10.1002/phar.2271.

## Apéndice F

### Características de los estudios incluidos en la revisión

ESTUDIOS		
OBJETIVOS	METODOLOGÍA	RESULTADOS
<p>1. Ichikawa, H., Mikami, K., Okada, T., Yamashita, Y., Ishizaki, Y., Tomoda, A., Ono, H., Usuki, C., &amp; Tadori, Y. (2017). Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. <i>Child psychiatry and human development</i>, 48(5), 796–806. <a href="https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x">https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x</a></p>		
<p><b>Objetivo</b></p> <p>Evaluar la eficacia y la seguridad de la toma de Aripiprazol en el tratamiento para la irritabilidad en niños y adolescentes.</p>	<p><b>Diseño</b></p> <p>Estudio multicéntrico, controlado aleatorizado, doble ciego con grupo placebo.</p> <p><b>Muestra</b></p> <p>Niños/as y adolescentes de 6 a 17 años, diagnosticados con trastorno del espectro autista y conductas disruptivas.</p> <p>Total: 92</p> <p>Mujeres: 17</p> <p>Hombres: 75</p> <p><b>Método</b></p> <p>La primera fase del estudio consistió en 4 semanas donde se realizó evaluaciones</p>	<p>Los pacientes que recibieron Aripiprazol demostraron una mejoría significativa en comparación con el placebo.</p> <p>En la semana 8, la disminución media de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación de la subescala de irritabilidad ABC-J calificada por padres/cuidadores fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron Aripiprazol.</p> <p>Las tasas de respuesta fueron significativamente mayores para los pacientes que recibieron Aripiprazol desde la semana 3 hasta la semana 8. Los sujetos tratados con Aripiprazol demostraron una mejora estadísticamente significativa en comparación</p>

screening y toma de line base. Posteriormente, las visitas médicas se programaron a una por semana, 8 semanas en total. Se evaluaron dos grupos, uno placebo y otro que recibía medicación con Aripiprazol. La meta era llevar a los pacientes de la toma de la medicación en las 8 semanas a una toma de 15 mg al día.

con el placebo en la puntuación CGI-S media desde la semana 2 hasta la semana 8 y la puntuación CGAS en las semanas 4 y 8.

### Instrumentos y técnicas

-ABC-J irritability subscale score

-Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I)

### Temporalización

Durante el año 2017

OBJETIVOS	METODOLOGÍA	RESULTADOS
1. Wongpakaran, R., Suansanae, T., Tan-Khum, T., Kraivichian, C., Ongarjsakulman, R., & Suthisang, C. (2017). Impact of providing psychiatry specialty pharmacist intervention on reducing drug-related problems among children with autism spectrum disorder related to disruptive behavioural symptoms: A prospective randomized open-label study. <i>Journal of clinical pharmacy and therapeutics</i> , 42(3), 329–336. <a href="https://doi.org/10.1111/jcpt.12518">https://doi.org/10.1111/jcpt.12518</a>		
<b>Objetivos</b>  Evaluar el impacto de brindar intervención	<b>Diseño</b>  Se llevó a cabo un estudio abierto, aleatorizado, prospectivo, de ocho semanas de duración.	Demuestran que la intervención farmacéutica del PS es una estrategia eficaz para resolver los PRM en pacientes con TEA. La reducción de los PRM

farmacéutica especializada en psiquiatría (PS) para identificar y resolver problemas relacionados con la medicación (PRM) entre niños con TEA asociados con conductas disruptivas.

### **Muestra**

Se incluyeron niños de entre 2,5 y 12 años con TEA y que mostraban conductas disruptivas.

Total: 50

Solo sexo masculino

### **Método**

Los pacientes del grupo de intervención recibieron intervenciones farmacéuticas realizadas por un farmacéutico de PS. Por el contrario, los del grupo de control fueron atendidos por el farmacéutico del hospital.

Se seleccionó Risperidona para pacientes que se autolesionaba y agredían o rabieta como síntomas dominantes en la fecha de visita. Por el contrario, el Aripiprazol funcionó mejor para el estado de ánimo lábil o el llanto o gritos inapropiados.

### **Instrumentos y técnicas**

- Aberrant Behavior Checklist-Irritability (ABC-I)

comunes se debió principalmente a las intervenciones del farmacéutico de PS, incluida la selección del agente antipsicótico, el ajuste de la dosis según las puntuaciones ABC-I y la prestación de asesoramiento farmacológico individualizado. La reducción de problemas relacionados a la medicación (PMR) condujo a la mejora de cualquier comportamiento disruptivo. Además, los equipos multidisciplinares deberían desarrollar protocolos de terapia farmacológica para promover el papel de los farmacéuticos en este entorno.

- Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)

### Temporalización

Durante el año 2017

OBJETIVOS	METODOLOGÍA	RESULTADOS
<p>2. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, Mankoski R, Findling RL. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. <i>J Autism Dev Disord.</i> 46(4):1153-63. doi: 10.1007/s10803-015-2628-x. PMID: 26659550; PMCID: PMC4786592.</p> <p><b>Objetivo</b></p> <p>El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de Lurasidona en el tratamiento de la irritabilidad asociado con el trastorno autista.</p>	<p><b>Diseño</b></p> <p>Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de dosis fija y controlado con placebo.</p> <p><b>Muestra</b></p> <p>Pacientes ambulatorios inscritos con trastorno del espectro autista y conductas disruptivas, de 6 a 17 años.</p> <p>Total: 150</p> <p>Hombres: 123</p> <p>Mujeres: 27</p> <p><b>Método</b></p> <p>Los sujetos del estudio que cumplieron con los criterios de ingreso al estudio fueron aleatorizados, doble ciego, en</p>	<p>En este estudio aleatorizado, doble ciego, de dosis fija (20,60 mg/día), de 6 semanas de duración, Lurasidona no se diferenciaba significativamente del placebo en el criterio de valoración principal, el cambio en la subescala ABC de Irritabilidad. Se observó una mejora significativamente mayor en el criterio de valoración de la escala CGI-I para el grupo de Lurasidona 20 mg/día en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas para ninguna de las dosis de Lurasidona en comparación con el placebo en otras medidas secundarias</p>

una proporción de 1:1:1 (a través de un sistema interactivo de respuesta de voz/web) para recibir dosis fijas una vez al día de Lurasidona (20 o 60 mg/día), o un placebo equivalente, administrado por la noche con una comida o dentro de los 30 minutos posteriores a la comida. Los sujetos del estudio asignados al azar al grupo de 60 mg/día recibieron Lurasidona 20 mg/día desde los días 1 a 3, 40 mg/día desde los días 4 a 6 y 60 mg/día desde el día 7 a la semana 6. Si el sujeto no pudo tolerar la dosis de 60 mg/día, se permitió una reducción de la dosis única a 40 mg/día (entre los días 8 y 29); Luego se mantuvo la dosis de 40 mg/día durante el resto del estudio. Se prohibió el uso concomitante de medicación psicotrópica.

### **Instrumentos y técnicas**

- Aberrant Behavior Checklist Irritability subscale (ABC-I, the primary end point).
- The Clinical Global Impressions Improvement (CGI-I) scale.

### **Temporalización**

Durante el año 2016

OBJETIVOS	METODOLOGÍA	RESULTADOS
<p>3. DeVane C.L, Charles J.M, Abramson R.K, Williams J.E, Carpenter L.A, Raven S, Gwynette F, Stuck CA, Geesey M.E, Bradley C, Donovan J.L, Hall A.G, Sherk S.T, Powers N.R, Spratt E, Kinsman A, Kruesi M.J, Bragg J.E Jr. (2019) Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. <i>Pharmacotherapy</i>.39(6):626-635. doi: 10.1002/phar.2271.</p>	<p><b>Objetivo</b></p> <p>Proporcionar apoyo y orientación para una estrategia basada en evidencia.</p> <p>Enfoque para la selección y seguimiento de la farmacoterapia inicial en pacientes con autismo mediante la evaluación predictores de eficacia, tolerabilidad y seguridad.</p> <p><b>Diseño</b></p> <p>Estudio aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos.</p> <p><b>Muestra</b></p> <p>Niños/as y/o adolescentes (de 6 a 17 años) con trastorno autista.</p> <p>Total: 61</p> <p>Hombres: 48</p> <p>Mujeres: 13</p> <p><b>Método</b></p> <p>Todos los pacientes fueron tratados con 2 semanas de placebo antes de la asignación aleatoria para recibir Aripiprazol (31 pacientes) o Risperidona (30 pacientes) durante 10 semanas. Dieciséis pacientes que respondieron al placebo (20%) fueron excluidos de análisis adicionales. La dosificación del</p>	<p>No hay diferencias significativas en la gravedad de la enfermedad al inicio del estudio entre los participantes de los grupos experimentales. Todos los pacientes mejoraron significativamente la subescala de irritabilidad del ABC-I después de una semana y continuó durante las 9 semanas restantes y la fase de extensión. La mejoría fue mayor en el grupo de Risperidona y fue estadísticamente significativamente mejor que el del grupo de Aripiprazol en las semanas 3 y 6 (<math>p&lt;0,05</math>).</p> <p>La farmacoterapia de pacientes con trastorno del espectro autista dió como resultado una mejora del comportamiento en una semana y duró al menos 22 semanas.</p>

fármaco siguió las indicaciones de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y se permitieron ajustes de dosis semanales hasta la semana 4. Luego, los pacientes se mantuvieron con una dosis fija durante 6 semanas adicionales.

### **Instrumentos y técnicas**

- The ABC and the Children's Sleep Habits Questionnaire.
- Simpson-Angus Extrapyramidal Side Effects Scale (SAS).
- The Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS).
- The Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)
- CGI-S and CGI-Improvement (CGI-I)

### **Temporalización**

Durante el año 2019

## **Apéndice G**

*Riesgo de Sesgos de los estudios incluidos mediante Cochrane para el primer estudio*

1. Ichikawa, H., Mikami, K., Okada, T., Yamashita, Y., Ishizaki, Y., Tomoda, A., Ono, H., Usuki, C., & Tadori, Y. (2017). Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Child psychiatry and human development*, 48(5), 796–806. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x>

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “estudio controlado aleatorio” Comentario: usaron generador de números aleatorios por ordenador con un programa llamado Interactive Web Response System (IWRS).
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Doble Ciego” Comentario: Luego de la asignación aleatoria, se hizo uso de un código de medicamento de prueba asignado a cada participante por el centro de registro.
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: “Doble Ciego, ni los investigadores ni los pacientes podían ver su asignación de medicación a menos que fuera necesario por parte del clínico

		<p>modificar la medicación por tolerancia a la misma”</p> <p>Comentario: probablemente realizado.</p>
<p>Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados a por el paciente)</p>	<p>Bajo riesgo</p>	<p>Cita: “Doble Ciego, ni los investigadores ni los pacientes podían ver su asignación de medicación a menos que fuera necesario por parte del clínico modificar la medicación por tolerancia a la misma”</p> <p>Comentario: probablemente realizado.</p>
<p>Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)</p>	<p>Bajo riesgo</p>	<p>Las dosis estaban asignadas y fijas para cada grupo, solo podían ocurrir modificaciones si existía alguna intolerancia o efecto adverso.</p>
<p>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]</p>	<p>Bajo riesgo</p>	<p>Cita: “Descontinuación del tratamiento en 3 participantes del grupo control por efectos adversos como efectos extrapiramidales u otras dolencias”</p>
<p>Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [&gt;6 semanas]</p>	<p>Bajo riesgo</p>	<p>Comentario: Completaron todos los participantes el estudio, exceptuando los 3 excluidos del grupo placebo.</p>

Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Comentario: probablemente realizado. Se presentan todos los resultados primarios y secundarios, así como el protocolo.
---	-------------	--

## Apéndice H

### *Riesgo de Sesgos de los estudios incluidos mediante Cochrane para el segundo estudio*

1. **Wongpakaran, R., Suansanae, T., Tan-Khum, T., Kraivichian, C., Ongarjsakulman, R., & Suthisisang, C. (2017). Impact of providing psychiatry specialty pharmacist intervention on reducing drug-related problems among children with autism spectrum disorder related to disruptive behavioural symptoms: A prospective randomized open-label study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42(3), 329–336. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12518>**

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “estudio prospectivo aleatorizado abierto”

		Comentario: hicieron uso de aleatorización simple para la asignación de los grupos.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	Cita: “abierto/open-label”  Comentario: recibían tratamientos de dos especialistas de farmacología de distinta designación hospitalaria.
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Alto riesgo	Cita: “Abierto”  Comentario: Los participantes conocían la distinción del tratamiento del especialista. (farmacéutico especializado en psiquiatría o farmacéutico del hospital)
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados a por el paciente)	Alto riesgo	Cita: “Abierto”  Comentario: Los especialistas farmacéuticos en psiquiatría estaban asignados al grupo de intervención, mientras que el farmacéutico hospitalario al de control.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Bajo riesgo	Cita: “los farmacéuticos especializados realizaron un protocolo de la asignación de la medicación antipsicótica”

Comentario: probablemente realizado.

Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]

Bajo riesgo

Cita: “no hubo pérdidas en los seguimientos semanales”

Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6 semanas]

Bajo riesgo

Cita: “no hubo pérdidas en los seguimientos semanales”

Notificación selectiva (sesgo de notificación)

Bajo riesgo

Comentario: Probablemente realizado. Se presentan todos los resultados, protocolos y medidas.

## Apéndice I

*Riesgo de Sesgos de los estudios incluidos mediante Cochrane para el tercer estudio*

**1. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, Mankoski R, Findling RL. Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. J Autism Dev Disord. 2016 Apr;46(4):1153-63. doi: 10.1007/s10803-015-2628-x. PMID: 26659550; PMCID: PMC4786592.**

<b>Ítem</b>	<b>Evaluación</b>	<b>Apoyo para la valoración</b>
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “estudio clínico aleatorio” Comentario: probablemente realizado.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Doble ciego” Comentario: usaron un sistema de respuesta virtual para la asignación a los grupos.
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: “Doble ciego” Comentario: los participantes desconocían a qué grupo pertenecían.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados)	Bajo riesgo	Cita: “Doble ciego” Comentario: probablemente realizado.

notificados por el paciente)

Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)

Bajo riesgo

Cita: “Asignación de los participantes a grupos experimentales o placebo, con dosis de 20 mg/día, 60 mg/días o medicación placebo equivalente”

Comentario: probablemente realizado.

Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]

Bajo riesgo

Comentario: no hubo excluidos o abandonos de participantes reportados.

Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6 semanas]

Bajo riesgo

Comentario: no hubo excluidos o abandonos de participantes reportados.

Notificación selectiva (sesgo de notificación)

Bajo riesgo

Comentario: Probablemente realizado. Se presentan todos los resultados, protocolos y medidas.

## Apéndice J

- 
- 1. DeVane CL, Charles JM, Abramson RK, Williams JE, Carpenter LA, Raven S, Gwynette F, Stuck CA, Geesey ME, Bradley C, Donovan JL, Hall AG, Sherk ST, Powers NR, Spratt E, Kinsman A, Kruesi MJ, Bragg JE Jr. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. *Pharmacotherapy*. 2019 Jun;39(6):626-635. doi: 10.1002/phar.2271. Epub 2019 May 29. PMID: 31063671; PMCID: PMC6555676.**
- 

<b>Ítem</b>	<b>Evaluación</b>	<b>Apoyo para la valoración</b>
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “estudio clínico aleatorizado” Comentario: probablemente realizado.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Doble ciego” Comentario: probablemente realizado
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: “Doble ciego” Comentario: los participantes desconocían a qué grupo pertenecían.

Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	Bajo riesgo	Cita: “Doble ciego”  Comentario: probablemente realizado.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Bajo riesgo	Cita: “Hubo 80 pacientes que entraron en el estudio y entraron en el grupo placebo para determinar si responden a la medicación por responder a la misma, posteriormente 61 quedaron y fueron asignados aleatoriamente a los grupos experimentales (Aripiprazol 15 mg/día y 2,5 mg/día)”.  Comentario: probablemente realizado.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]	Bajo riesgo	Cita: “En total 10 participantes se retiraron del estudio, 4 en el grupo de aripiprazol y 6 en el grupo de risperidona, la mayoría debido a efectos secundarios y otros debido a pérdidas en las citas programadas.”

Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [ $>6$  semanas]

Bajo riesgo

Cita: “No ocurrieron más abandonos en las subsiguientes semanas restantes del estudio, sin embargo, en el período de extensión 10 participantes se retiraron debido a síntomas adversos, pérdidas de citas programadas o falta de eficacia en el tratamiento.”

Notificación selectiva (sesgo de notificación)

Bajo riesgo

Comentario: Probablemente realizado. Se presentan todos los resultados, protocolos y medidas. También reportan las pérdidas de participantes y las razones con transparencia.

## Apéndice K

### Gráfico del riesgo de sesgos de los estudios incluidos mediante Cochrane

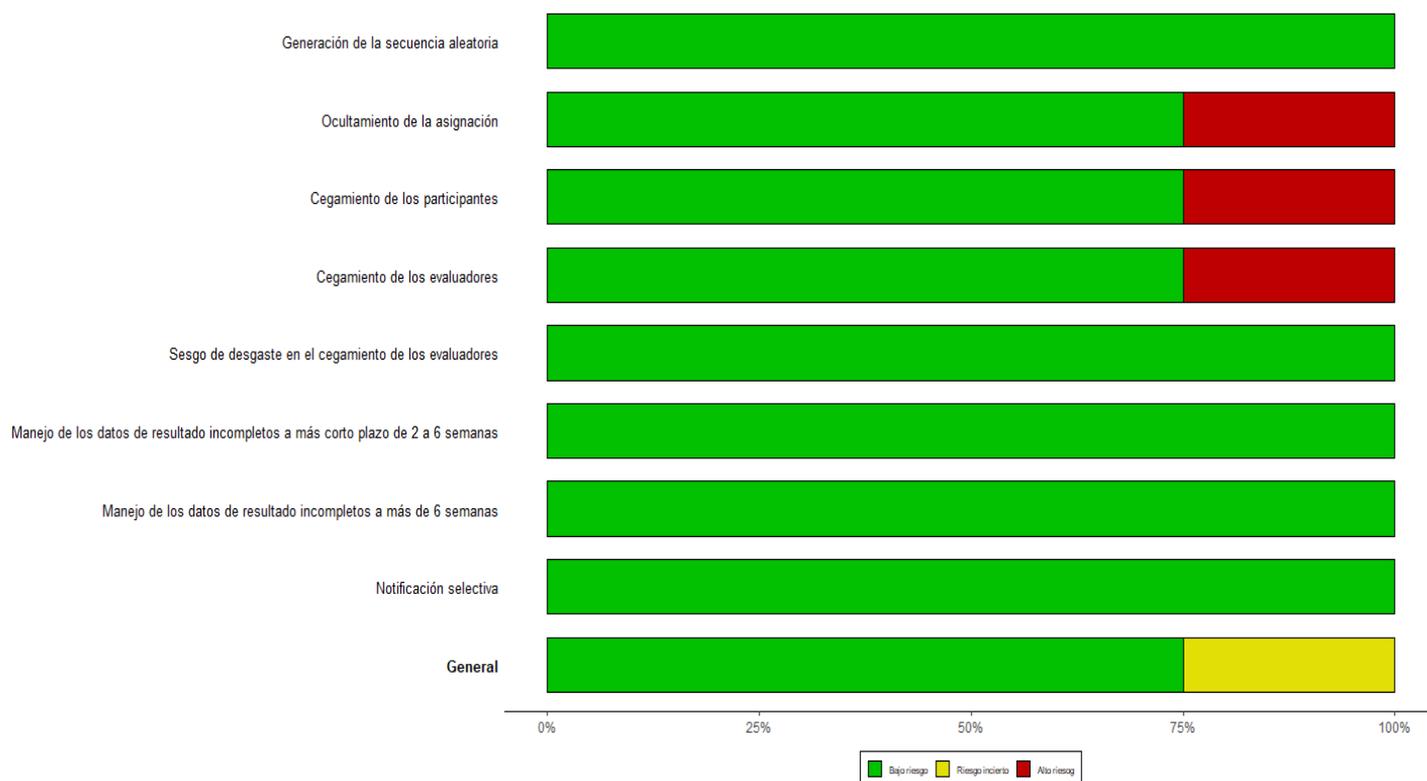
		Riesgo de sesgo								
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	General
Estudios	Ichikawa et al. (2017)									
	Wongpakaran et al. (2017)									
	Loebel et al. (2016)									
	DeVane et al. (2019)									

D1: Generación de la secuencia aleatoria  
 D2: Ocultamiento de la asignación  
 D3: Cegamiento de los participantes  
 D4: Cegamiento de los evaluadores  
 D5: Sesgo de desgaste en el cegamiento de los evaluadores  
 D6: Manejo de los datos de resultado incompletos a más corto plazo de 2 a 6 semanas  
 D7: Manejo de los datos de resultado incompletos a más de 6 semanas  
 D8: Notificación selectiva

Determinación  
 Alto riesgo  
 Riesgo incierto  
 Bajo riesgo

## Apéndice M

### Resumen del Riesgo de Sesgo



## Apéndice N

### Método de síntesis

Autor (año)/ País	Tipo de estudio	N.º sujetos, género, edad y diagnóstico	Comparador	Resultados relevantes
Ichikawa (2017)  Japón	Estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego con grupo placebo.	Niños/as y adolescentes de 6 a 17 años, diagnosticados con trastorno del espectro autista y conductas disruptivas.  Mujeres: 17  Hombres: 75  Total:92	Grupo control: (n=45) realizó los mismos cambios de toma de medicación habitual.  Grupos experimental: (n=47) llegar a la dosis final de 15 mg/día de aripiprazol.	Aripiprazol produjo una mejora significativa en Aberrant Behavior Checklist Japanese Version en la subescala de irritabilidad de la versión japonesa en relación con placebo desde la semana 3 hasta la semana 8. Administración de aripiprazol proporcionó una mejora significativamente mayor en la Clinical Global Impression-Improvement calificada por el médico en comparación con el placebo desde la semana 2 hasta la semana 8. El aripiprazol fue eficaz y generalmente seguro y bien tolerado en el tratamiento de irritabilidad asociada con el TEA en niños/as y adolescentes.
Wongpakaran et al. (2017)  Tailandia (Bangkok)	Ensayo clínico abierto, aleatorizado y prospectivo, de ocho semanas de duración.	Se incluyeron niños de entre 2,5 y 12 años con TEA y que mostraban conductas disruptivas.  Total: 50	Grupo control: atendidos por el farmacéutico del hospital y solo recibían medicación de ocurrir una conducta grave.  Grupo experimental: intervenciones	Demuestran que la intervención farmacéutica del PS es una estrategia eficaz para resolver los PRM en pacientes con TEA. La reducción de los PRM comunes se debió principalmente a las intervenciones del farmacéutico de PS, incluida la selección del agente antipsicótico, el ajuste de la dosis según las puntuaciones ABC-I y la prestación de

		Solo sexo masculino	farmacéuticas realizadas por un farmacéutico de PS.	asesoramiento farmacológico individualizado.
			El protocolo pautado fue: risperidona para pacientes que se autolesionaba y agredían o rabietas como síntomas dominantes en la fecha de visita. Por el contrario, el aripiprazol para el estado de ánimo lábil o el llanto o gritos inapropiados.	
<b>Loebel et al. (2016)</b> Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. Multicéntrico	Pacientes ambulatorios de 6 a 17 años, con trastorno del espectro autista y conductas disruptivas.  Total: 150 Hombres: 123 Mujeres: 27	Grupo control: Medicación habitual.  Grupo experimental: se dividió en dos grupos, uno (n=49) que recibió 20 mg/día de lurasidona y otro (n=51) que recibió 60 mg/día de la misma medicación.	Hubo mejoría a partir de la semana 6 en el ABC-I en comparación con las medidas tomadas en la línea base de los participantes. Aunque, no hubo diferencia entre el grupo con Lurasidona de 20 mg/día y 60 mg/día en comparación con el placebo.  Si hubo una diferencia significativa a partir de la semana 6 del estudio en el grupo de 20 mg/día de lurasidona en comparación con el de 60 mg/día.  Entre los efectos secundarios con mayor incidencia se encontraba el vómito y la somnolencia.  No se encontró mayor eficacia de tratamiento en la toma de dosis de 20 mg/día y 60 mg/día en comparación con el placebo para el tratamiento a corto plazo en los pacientes con moderada a severa irritabilidad asociada al TEA.
<b>DeVance et al. (2019)</b>	Ensayo clínico aleatorizado,	Niños/as y/o adolescentes (6-17 años) con	Grupo placebo: medicación no psicoactiva, cuidados	En la toma de la línea base, no hubo diferencias significativas en la severidad de la enfermedad para
<b>Campus de la Orotava</b> Calle Inocencio García, 1 (38300) La Orotava <a href="http://www.universidadeuropea.com">www.universidadeuropea.com</a>				

Estados Unidos (Carolina del Sur)	doble ciego y de grupos paralelos.	trastorno del espectro autista.	habituales (2 semanas)	los participantes en el grupo experimental.
		Total: 61 Hombres: 48 Mujeres: 13	Grupos experimental se dividió en dos grupos: - Grupo con Aripiprazole: dosis máxima de 15 mg/día. - Grupo con Risperidona: dosis máxima 2,5 mg/día.	Todos los participantes mejoraron en sus puntuaciones de la subescala de irritabilidad del ABC-I desde la primera semana y se mantuvo hasta las semanas remanentes, incluyendo el período de extensión.  La mejoría fue mayor en el grupo con la medicación de risperidona en cada período de evaluación y tuvo una significancia estadística superior en comparación con el grupo con aripiprazol desde la semana 4 a la 6ta.  Entre los efectos secundarios, la ganancia de peso fue significativamente inferior en grupo con aripiprazol que en el grupo de risperidona en la semana 4 hasta la 10ma, aunque las diferencias fueron posteriormente insignificantes para 31 participantes en el período de extensión de 3 meses.

## Apéndice Ñ

### *Evaluación de calidad CASPe para Ensayos Clínicos Aleatorizados*

<b>ESTUDIOS</b>	<b>1. Ichikawa et al. (2017)</b>	<b>2. Wongpakar an et al. (2017)</b>	<b>4. Loebel et al. (2016)</b>	<b>5. DeVane et al. (2019)</b>
Tema definido	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Asignación aleatoria	SI	SÍ	SÍ	SÍ
Mantuvo comparabilidad	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Adecuado manejo de pérdidas	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Adecuada medición de desenlaces	SÍ	NO	SÍ	SÍ
Se evitó comunicación selectiva de resultados	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

Efecto del tratamiento para cada desenlace	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Precisión de estimadores del efecto (IC)	SÍ 95%	SÍ 95%	SÍ 95%	SÍ 95%
¿Se pueden aplicar a tu medio?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
¿Se han considerado todos los resultados para decidir?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Beneficios merecen la pena	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>11</b>