

# Tratamiento farmacológico del retraso mental

J. Artigas-Pallarés

## PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF MENTAL RETARDATION

**Summary.** Introduction. *Mental retardation (MR) is defined by the simultaneous appearance of a low intellectual level and an inability to adapt to the demands of the surroundings, beginning either in childhood or during adolescence. Although it is to be expected that in the future it will become possible to treat intellectual disability itself by pharmacological means, at present we can only act on the behavioural and neurological syndromes that accompany MR.* Development and conclusions. *This review looks at the different pharmacological agents that may improve the problems that usually make it more difficult for a patient with MR to adapt within the family, at school and in the workplace. The neuropsychiatric disorders that most often require pharmacological treatment include attention deficit, hyperactivity, behavioural disorders, autism, anxiety, aggressiveness, self-injury and affective disorders. The most frequently used drugs are stimulants, atypical antipsychotics and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Their characteristics and application in the different situations that require medical attention are described. The pharmacological treatment of certain common genetic syndromes that involve MR and which are highly specific in their behavioural expression are also discussed. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S109-15]*

**Key words.** *Angelman syndrome. Attention deficit hyperactivity disorder. Autism. Fragile X syndrome. Mental retardation. Methylphenidate. Prader-Willi syndrome. Risperidone. Selective serotonin reuptake inhibitors.*

## INTRODUCCIÓN

El retraso mental (RM) no es un trastorno singular, sino que hace referencia a una característica heterogénea definida por el funcionamiento de la persona en su medio. La definición actual del RM comporta tres condiciones [1]:

- Bajo nivel de inteligencia.
- Baja capacidad para adaptarse funcionalmente a las demandas del entorno.
- Inicio antes de los 18 años

Esta definición coincide con la del DSM-IV-TR [2]. Se requiere un cociente de inteligencia (CI) por debajo de 70-75, valorado mediante un test estandarizado aplicado individualmente. La propia definición ya enfatiza la condición de que el CI no es el único criterio para diagnosticar RM. La conclusión inmediata a la que se llega es que el abordaje terapéutico no puede orientarse exclusivamente a la capacidad cognitiva, sino que debe contemplar la optimización de la adaptación al entorno. De ello se desprende la necesidad de identificar, y tratar de paliar en la medida posible, todos los aspectos que impiden desarrollar un proyecto de vida gratificante para el individuo y útil para la sociedad.

La trascendencia de este planteamiento es enorme si se considera la elevada prevalencia del RM. Todavía no disponemos de datos rigurosos en nuestro país, aunque podemos estimar –de acuerdo con los estudios de prevalencia en otros países– que el RM afecta al 3% de la población si se observa exclusivamente CI (< 70), o al 1% si se aplican los tres criterios expuestos [3,4].

La etiología del RM abarca casi todos los tipos de problemas que pueden provocar una disfunción en el sistema nervioso central. La causa más frecuente, que comprende alrededor del 35% de los casos, es genética. El 10%, corresponde a un síndrome malformativo de origen desconocido. Las causas prenatales,

perinatales y posnatales –incluidos infecciones, traumas, factores tóxicos, problemas de parto y prematuridad– corresponden a un 30%. En el resto la etiología se desconoce. No es infrecuente que el RM sea la principal y casi la única manifestación de la enfermedad.

El conjunto de pacientes con RM comparte una elevada predisposición a padecer comorbilidad con diversos trastornos mentales. Se estima que esto ocurre en el 30-70% de los casos. Otras veces el RM es uno de los síntomas en el marco de una encefalopatía más o menos bien definida (parálisis cerebral, síndrome de West, esclerosis tuberosa). Las convulsiones se presentan en el 15-30% de los pacientes con RM grave, los trastornos motores en el 20-30% y las alteraciones sensoriales en el 10-20% [3]. Para un abordaje correcto no se debe perder de vista esta complejidad y la imbricación de unos síntomas con otros. Cuanto más grave es el RM, mayor cantidad de problemas añadidos.

Por ello es importante una cuidadosa valoración neurológica y psiquiátrica que cubra todas las comorbilidades posibles. En referencia a la proporción de pacientes con RM que presentan cuadros psicopatológicos bien definidos, existe una gran discrepancia entre los resultados de los estudios llevados a cabo. En el trabajo clásico de la Isla de Wight [5] se detectó que la prevalencia de trastornos psiquiátricos en la población con RM era cinco veces mayor que en la población normal.

La tabla muestra los síntomas más comunes asociados al RM.

## PROCESO DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico debe incluir los siguientes pasos:

### *Diagnóstico de retraso mental*

Se basa en la valoración del CI mediante tests de inteligencia estandarizados, y de la capacidad adaptativa mediante tests u observación clínica.

### *Evaluación neurológica*

La valoración neurológica se orienta a detectar síntomas (epilepsia, trastorno del movimiento, etc.) o datos exploratorios (manchas cutáneas, perímetro craneal, etc.) que puedan sugerir algu-

Aceptado: 22.11.05.

Unidad de Neuropediatría. Hospital de Sabadell. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Artigas. Apartado de Correos 379. E-08200 Sabadell (Barcelona). E-mail: 7280jap@comb.es

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

na etiología concreta, además de sopesar las disfunciones detectadas para su abordaje terapéutico. A partir de la sospecha clínica sobre la etiología se deben recomendar las pruebas de laboratorio, neurofisiológicas o de neuroimagen adecuadas a la hipótesis clínica etiológica.

### **Evaluación conductual**

Los principales motivos de consulta dependen mucho de la edad. En el período preescolar, los problemas que motivan la demanda asistencial son la irritabilidad, anorexia, problemas del sueño, pasividad excesiva y retraso en el desarrollo. Durante el período escolar adquieren mayor importancia el bajo rendimiento académico, la falta de atención, la agresividad y la hiperactividad.

La estrategia que se ha de seguir para el diagnóstico de los problemas conductuales acompañantes es la misma que se utiliza para las personas sin RM. Sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones comunicativas del paciente con RM, se debe recurrir a la información proporcionada por la familia, los cuidadores y los maestros, así como, de manera especial, a la observación espontánea del paciente.

Los trastornos asociados al RM, sobre todo los que corresponden al área neuroconductual, suelen estar infradiagnosticados. Por una parte, el hecho de contar con un diagnóstico específico (parálisis cerebral, esclerosis tuberosa, etc.) es insuficiente para el tratamiento del paciente. También es relativamente común atribuir todas las manifestaciones del síndrome al propio RM, lo cual no es cierto si se tiene en cuenta la importante implicación de la influencia genética sobre la conducta. En el síndrome X frágil (SXF) se ha podido demostrar que la hiperactividad y el déficit de atención, común a casi todos los niños con este síndrome, no se explica como una manifestación determinada en sí misma por el RM [6].

### **Evaluación pediátrica general**

Tampoco deben olvidarse los problemas médicos, que en los niños con RM se presentan con una frecuencia que dobla a la de la población general. Por tanto, es pertinente que todos los niños estén controlados con la constancia que en cada caso estimen el pediatra y los diversos especialistas pediátricos que pueden estar implicados (oftalmólogo, ortopeda, cardiólogo, etc.).

## **OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO**

El tratamiento del RM, entendido como lo definen el DSM-IV y la American Association on Mental Retardation, comporta tomar en consideración las medidas que van orientadas a los siguientes objetivos: mejorar la calidad de vida del paciente y la familia; favorecer la integración social; desarrollar habilidades útiles y prevenir el deterioro cognitivo.

Para alcanzar tales objetivos, Towbin [7] propone el siguiente orden jerárquico de prioridades:

- Síntomas relacionados con la integridad física del paciente y de las personas próximas.
- Síntomas que generan un malestar subjetivo en el paciente.
- Síntomas que generan un malestar familiar.
- Síntomas que impiden el progreso educacional.

Algunas de las características conductuales de los niños con RM favorecen una predisposición a tener accidentes. Conduce a ello tanto la impulsividad como la falta de juicio para valorar un ries-

**Tabla.** Manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas al retraso mental.

Conductuales
Trastorno de déficit de atención con hiperactividad
Autismo
Depresión
Conductas obsesivas
Ansiedad
Trastornos de conducta
Agresividad
Autoagresividad
Estereotipias
Conductas peculiares relativamente específicas ligadas a determinados síndromes genéticos (fenotipos conductuales)
No conductuales
Epilepsia
Trastornos del movimiento
Trastornos del sueño

go potencial. En esta situación, los adultos deben pensar por los niños, anticipándose a cualquier situación previsible de riesgo, tomando las medidas previas pertinentes para evitarla y asegurándose de que el niño tiene interiorizado el conocimiento y comprensión del riesgo. Además de esto, el tratamiento farmacológico de la impulsividad puede contribuir notablemente a minimizar riesgos. Por lo que respecta a la integridad física de las personas próximas al paciente, son aplicables las mismas consideraciones.

El segundo nivel puede resultar difícil de valorar, puesto que un niño con RM y/o trastorno autista puede sufrir un malestar importante por un determinado síntoma, pero no expresarlo. Para ello, es preciso repasar los síntomas más comunes y considerar no sólo su presencia, sino también en qué medida crean malestar. Se debe confiar en la opinión de los padres, pero sobre todo en la interpretación de determinadas conductas y situaciones. Cuando un niño grita, chilla, llora o se tira al suelo, no necesariamente es un manipulador o intenta con su conducta llamar la atención. La mayoría de las veces las reacciones explosivas vienen determinadas por una gran dificultad para manejarse en las situaciones de la vida real, para las cuales es necesario disponer de unas habilidades cognitivas –flexibilidad, tolerancia a la frustración, control emocional, planificación, etc.– que suelen estar alteradas en los pacientes con RM.

El malestar familiar es más fácil de identificar, pues son los propios padres quienes lo expresan. Desde este reconocimiento se les puede ayudar a identificar tanto sus sentimientos como las repercusiones del problema en la familia.

Los síntomas que impiden el progreso muchas veces son los mismos que inciden en los niveles superiores; otras veces están relacionados con el aprendizaje. Si bien el tratamiento farmacológico no parece tener una incidencia directa sobre los déficit cognitivos responsables de los problemas de aprendizaje –determinados especialmente por el propio RM–, puede mejorar

aspectos que bloquean el acceso a los aprendizajes: falta de atención, ansiedad, etc.

El abordaje farmacológico del RM, como tal, prácticamente no existe. Si bien el hallazgo de un fármaco para mejorar el RM es una hipótesis que ya no se contempla como utópica, todavía no está al alcance de la práctica asistencial.

## CONDICIONES PARA EL BUEN USO DE FÁRMACOS

En líneas generales, las indicaciones y la respuesta a los fármacos son las mismas en los niños con o sin RM. Por tanto, las normas de buena práctica no difieren sensiblemente entre unos y otros. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la población con RM no puede transmitir con la misma claridad los efectos terapéuticos o colaterales, por lo que es necesario ser más cauto y prudente con este grupo de pacientes.

Los fármacos deben estar controlados por profesionales expertos tanto en el RM como en el uso de psicofármacos. Las pautas de tratamiento casi siempre son largas, lo cual implica que se debe tener mucho respeto a la prescripción de un psicofármaco, sin que ello represente una actitud excesivamente conservadora que impida acceder a los posibles beneficios terapéuticos. No es raro hallar pacientes que llevan años con una medicación cuya indicación es más que dudosa. También se observa un uso excesivo de las benzodiazepinas por ser el 'tranquilizante' más conocido por parte de generalistas cuya práctica no está orientada hacia el campo de la conducta.

La medicación debe estar integrada en una estrategia global encaminada hacia unos objetivos realistas basados en una previsión de futuro. Por tanto, debe ser una acción coordinada con otros profesionales desde las distintas vertientes que intervienen (fisioterapeutas, logopedas, educadores, etc.). Cada fármaco que se prescribe debe ir dirigido a un síntoma o síntomas concretos, cuya evolución pueda seguirse con el fin de poder valorar la respuesta. Para determinar ésta, debe contarse con un método, individualizado en cada paciente. No siempre la apreciación de los padres refleja la respuesta real. Por ejemplo, el metilfenidato (MTF) –especialmente el de acción corta– agota su efecto cuando el niño llega a casa e incluso puede existir un efecto rebote. Esto puede ser erróneamente percibido por los padres como una mala respuesta. En la medida de lo posible se deben utilizar escalas que reflejen la opinión de los padres, educadores y terapeutas.

Todo fármaco debe introducirse lentamente (unos más que otros), y también retirarse lentamente. Se ha de ajustar el medicamento a la mínima dosis necesaria hasta obtener una respuesta razonable. En caso de politerapia, sólo debe añadirse o retirarse un fármaco a la vez. En lo posible se debe evitar la politerapia, pero en modo alguno rechazarla.

No se debe considerar la acción de un fármaco como un fracaso si no se ha incrementado la dosis dentro de los límites admitidos hasta obtener o descartar una respuesta positiva. Tampoco se debe interrumpir su administración por el simple hecho de la aparición de efectos secundarios al inicio, puesto que muchas veces desaparecen con la continuación del tratamiento. Determinados síndromes muestran respuestas peculiares (favorables y desfavorables) a ciertos fármacos, que deben conocerse.

Para ningún medicamento de los que se van a comentar están justificadas las 'vacaciones' terapéuticas o el 'descanso' de los fines de semana, excepto si existen razones serias para ello (por ejemplo, una pérdida de apetito importante). Otra cuestión

es la supresión temporal para valorar la evolución del niño al margen del efecto del fármaco. Además, cada medicamento requiere unos controles analíticos y/o de constantes biológicas.

Por último, hay que contar con el consentimiento informado, sobre todo cuando se usan fármacos en los cuales no está recogida su indicación para la población infantil en la ficha técnica.

## TRATAMIENTO DE PROBLEMAS ASOCIADOS AL RETRASO MENTAL

### *Trastorno de déficit de atención con hiperactividad*

El trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) puede estar presente en el RM y cumplir todos los criterios diagnósticos del DSM-IV o CIE-10 para dicho trastorno, o únicamente en forma de síntomas aislados. En cualquier caso, comporta un problema añadido que va a agravar las dificultades para el aprendizaje, los trastornos de conducta y la interacción social. Puesto que la estimación del CI se basa en tests psicométricos, la falta de atención puede condicionar que dicha estimación se vea desfavorecida. Ello lleva a considerar que es preciso ser muy cauto para diagnosticar RM, o baja capacidad intelectual, en un niño con TDAH por el hecho de obtener unas puntuaciones bajas, sobre todo en aquellos subtests que dependen más de la capacidad atencional. El niño con TDAH se ve penalizado en aquellos subtests que requieren el uso de la memoria de trabajo (dígitos, aritmética, etc.)

Puesto que el TDAH incide cuantitativamente y cualitativamente en el RM, una de las preguntas más críticas que el médico debe plantearse ante un niño con RM es si presenta alguno o todos los síntomas de TDAH en un grado que interfieran con el rendimiento intelectual.

La prevalencia de problemas atencionales e hiperactividad en el RM varía mucho según la causa de éste. En algunos casos puede alcanzar casi el 100%, como ocurre en el SXF. Sin embargo, la precisión diagnóstica es menor que en los niños con inteligencia normal, lo cual resulta comprensible si se tiene en cuenta que los criterios diagnósticos del TDAH están pensados para niños con inteligencia normal. Por ejemplo, puede resultar difícil determinar si la tendencia a estar distraído en clase responde a un problema atencional o simplemente a una falta de interés en algo que puede resultar difícil de comprender a causa de la baja capacidad de inteligencia.

Al igual que en el TDAH puro, cuando éste coincide con RM, los estimulantes son el tratamiento de primera línea. Sin embargo, aunque en este grupo la respuesta al MTF es inferior que en los pacientes con RM [8,9], dos de cada tres pacientes experimentan una sensible mejoría en la ejecución de tareas [10]. Actualmente sólo están disponibles en España dos presentaciones: el MTF de acción inmediata (Rubifen<sup>®</sup>) y el MTF de acción sostenida (Concerta<sup>®</sup>). La eficacia es muy elevada, tanto en una presentación como en la otra. Los estudios comparativos entre ambas formulaciones no han demostrado diferencias respecto a su eficacia [11]. Sin embargo, las preparaciones de acción prolongada muestran ventajas derivadas de la administración de una dosis única por la mañana. Con ello se asegura la confidencialidad del paciente en la escuela y se mejora el cumplimiento. La dosis debe adaptarse a cada paciente, lo que conlleva ajustarla hasta alcanzar una respuesta satisfactoria. En la presentación de acción corta se recomienda empezar con 5 mg, dos o tres veces al día. Para la presentación de acción sostenida, se aconseja comenzar con 18 mg, e ir incrementando

semanalmente hasta alcanzar una respuesta. Cuando el TDAH y el RM se presentan en un contexto del trastorno de espectro autista, existe una mayor probabilidad de aparición de efectos secundarios (trastorno del sueño, irritabilidad, empeoramiento de convulsiones y tics), por lo cual debe usarse con mayor cautela [12]. Un estudio sugiere que, en los casos de RM grave (CI < 45), la respuesta es muy pobre [13]. Sin embargo, este dato no ha quedado confirmado en otros trabajos [11,14].

En muchas ocasiones, el principal problema del TDAH no es tanto el déficit de atención como la hiperactividad y la agresividad. En estos casos, si fracasa el MTF, puede resultar útil la clonidina (Catapresan<sup>®</sup>), cuya acción  $\alpha_2$ -agonista permite controlar la hiperactividad y las consecuencias que de ella se derivan. La dosis debe ajustarse según la respuesta del paciente, pero generalmente dosis de 4-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  suelen dar un buen resultado. Debido a su acción hipotensora, es necesario controlar la tensión arterial, así como practicar un electroencefalograma (EEG) antes de iniciar un tratamiento.

### **Trastorno autista**

Alrededor del 70% de niños que cumplen el diagnóstico de trastorno autista (TA) tiene asociado RM. En sentido inverso, los niños con RM llevan asociado TA entre un 2% y un 86 %, según el CI (cuanto más bajo es el CI, mayor probabilidad hay de padecer TA) [15]. Por tanto, el RM y el TA no son diagnósticos excluyentes. La valoración de un TA en un niño con RM puede resultar difícil, puesto que muchos niños con RM llevan aparejados síntomas muy similares al TA (dificultades para la interacción social, estereotipias, conductas obsesivas), que pueden explicarse simplemente debido a su baja capacidad de inteligencia o como síntomas acompañantes relativamente comunes en encefalopatías de diverso origen. Será por tanto necesario estimar en qué medida las dificultades sociales son imputables únicamente a una baja capacidad de inteligencia o a un déficit específico en la empatía y reciprocidad. Se debe tener en cuenta que una baja inteligencia no afecta en sí misma a la capacidad empática del individuo.

Si bien no existe un tratamiento específico para el autismo, es posible obtener importantes mejorías sintomáticas con los antipsicóticos atípicos. Dentro de este grupo, el más estudiado es la risperidona (Risperdal<sup>®</sup>). En la actualidad existen múltiples estudios que avalan la eficacia de este fármaco como tratamiento de gran parte de la sintomatología asociada. Los síntomas del autismo ante los cuales la risperidona se ha mostrado altamente eficaz son las conductas explosivas, la hiperactividad, la agresividad y las autolesiones, ya que se han observado respuestas claramente favorables en dos terceras partes de los pacientes [16]. Además, se ha podido poner en evidencia una mejoría en la relación social, la cooperación y las conductas estereotipadas [17]. La eficacia se ha constatado incluso en niños de edades comprendidas entre los 2 y los 4 años [18]. La respuesta positiva se mantiene en tratamientos prolongados [19]. Los efectos secundarios más habituales observados son el aumento de peso, aumento del apetito, fatiga, somnolencia, babeo, temblor y estreñimiento. Sin embargo, en la mayor parte de los casos estos síntomas suelen ser leves y con tendencia a mejorar después de algunas semanas. Se recomienda un control analítico del metabolismo lipídico, glucemia y prolactina. Son frecuentes moderados aumentos de prolactina, aunque generalmente no tienen repercusión clínica, en cuyo caso se puede seguir manteniendo el fármaco. Si bien otros antipsicóticos atípicos también

son eficaces, el mejor tolerado y el único que está aprobado en España para la utilización en la población infantil como tratamiento de los problemas conductuales en el autismo es la risperidona. Las dosis recomendadas para la mayoría de pacientes oscilan entre 1 y 4 mg, aunque en algunos casos es necesario incrementar hasta 6 mg/día.

El aripiprazol (Abilify<sup>®</sup>) –antipsicótico atípico de acción agonista dopaminérgica parcial, recientemente introducido– podría ser una opción interesante para este grupo de pacientes, aunque no existen en la actualidad estudios en niños.

### **Trastorno de ansiedad**

La ansiedad es un componente muy frecuente en el RM, en algunos casos de forma muy acentuada. Además, es uno de los principales moduladores de la conducta. Para determinados síndromes, como el de Williams y el SXF, es uno de los síntomas más manifiestos.

Los fármacos que se suelen prescribir habitualmente son las benzodiazepinas; sin embargo, la respuesta puede ser paradójica, de manera que incremente la desinhibición o interfiriera en funciones cognitivas; también puede aumentar las secreciones en las vías respiratorias. Por tanto, las benzodiazepinas no deben emplearse como fármaco de primera opción en el tratamiento de la ansiedad crónica, aunque pueden ser útiles en situaciones puntuales. A pesar de que los estudios son escasos, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) son la opción más razonable para el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con RM [20]. Este grupo de fármacos es especialmente útil cuando la ansiedad se asocia a síntomas obsesivos, puesto que también mejoran con los ISRS. Los fármacos antiepilépticos –con independencia de que existan crisis y/o alteraciones EEG– pueden resultar útiles, especialmente la carbamacepina. Por último, la clonidina –recomendada para la hiperactividad– también puede mejorar la ansiedad [21].

### **Conducta disruptiva, impulsividad y agresividad**

Estas conductas quizás representan el motivo más frecuente para el cual se prescribe medicación en los niños con RM. La primera opción son los antipsicóticos atípicos, entre los cuales el más estudiado y más seguro en población infantil es la risperidona [22]. La dosis debe ajustarse a la respuesta percibida, sin que necesariamente dependa del peso y de la edad. Los antiepilépticos, a causa de su acción estabilizadora del estado de ánimo, también son una opción en este grupo de síntomas. Los más usados son el valproato (Depakine<sup>®</sup>) y la carbamacepina (Tegretol<sup>®</sup>). Asimismo, la clonidina puede ser eficaz, a causa de su efecto sedante. Una opción alternativa que se ha de valorar en casos graves es el litio, aunque las variaciones en el estado de hidratación de estos pacientes hacen necesario un control constante de los niveles hemáticos del fármaco, con el fin de evitar niveles tóxicos.

### **Trastornos afectivos**

La depresión y el trastorno bipolar se presentan frecuentemente en niños y adolescentes con RM. Dada la abigarrada conducta de dichos pacientes, puede ser difícil identificar estos problemas. Sin embargo, el cambio en el estado anímico de forma sostenida puede indicar una depresión. No es extraño que la depresión se manifieste en forma de irritabilidad, inestabilidad del estado de ánimo o conducta agresiva. No debe perderse de vista que algunos fármacos –por ejemplo, los antipsicóticos– usados en el RM

pueden acarrear cuadros depresivos como efecto secundario. La incapacidad para verbalizar el estado anímico, una vez más, es una dificultad añadida para el diagnóstico.

El tratamiento de la depresión en los niños con RM no difiere del recomendado en los pacientes sin RM. Por tanto, los fármacos de elección son los ISRS [23]. En caso de no obtener una buena respuesta con este tipo de medicamento, caben distintas opciones: aumentar la dosis, cambiar a otro ISRS o usar un anti-depresivo tricíclico. Ante la sospecha de una depresión, se debe evitar la prescripción inadecuada de antipsicóticos, puesto que podrían agravar el estado depresivo.

El trastorno bipolar requiere el uso de un antipsicótico atípico, preferentemente la risperidona, o un estabilizador del estado de ánimo, preferentemente el valproato o la carbamacepina. En casos muy graves puede usarse la combinación de ambos o el litio.

## TRATAMIENTO DE SÍNDROMES GENÉTICOS ESPECÍFICOS

### *Síndrome X frágil*

El SXF se produce por una mutación del gen *FRM1*, ubicado en el extremo distal del brazo largo del cromosoma X. Esta mutación genera una falta de producción de la proteína FRMP, la cual tiene importantes funciones en el sistema nervioso central, pues regula la traducción de diversos genes involucrados en aspectos conductuales y cognitivos. Las consecuencias son rasgos físicos característicos, manifestaciones somáticas, RM, fenotipo conductual específico, trastornos psicopatológicos y epilepsia.

Los pacientes con SXF presentan un perfil neuropsiquiátrico muy específico. Las manifestaciones más relevantes al respecto son ansiedad, TDAH, trastorno de conducta, alteraciones del estado de ánimo, inhibición social y conducta obsesiva. Estos aspectos distorsionan la integración y las relaciones del niño en su entorno familiar y escolar. Por ello, la mejoría de estos aspectos permite una calidad de vida superior tanto del paciente como de su familia. El abordaje farmacológico de estos síntomas no difiere de su manejo en otros trastornos distintos del SXF.

El TDAH es el síntoma conductual más frecuente y es, además, el aspecto sobre el cual se interviene farmacológicamente con mayor frecuencia. Las opciones son el MTF y la atomoxetina (Strattera®). Puesto que la aparición de la atomoxetina es relativamente reciente, no hay estudios en pacientes con SXF. Sin embargo, existe una gran experiencia sobre el efecto positivo del MTF. Los síntomas que suelen mejorar con el MTF son la atención, la hiperactividad y la conducta. El MTF permite, sobre todo, optimizar otras vías de intervención no farmacológica al facilitar que el niño se muestre más receptivo y menos disruptivo.

La ansiedad también es una manifestación casi constante que dificulta la interacción con otras personas y puede contribuir a empeorar la conducta. El grupo de fármacos que se muestra más eficaz para este síntoma en el SXF son los ISRS. Los ISRS también mejoran la depresión y las manifestaciones obsesivas. En nuestro medio, los más usados son la sertralina, la fluoxetina y la fluvoxamina.

Los problemas de conducta y la agresividad responden, en ocasiones de forma espectacular, a los antipsicóticos atípicos. Los preferidos son la risperidona y el aripiprazol.

La variabilidad del estado de ánimo puede tratarse con algunos fármacos antiepilépticos, los cuales –al margen del efecto

antiepiléptico– tienen un efecto regulador del estado de ánimo. Las más eficaces son la carbamacepina y el valproato, entre los antiepilépticos clásicos, y la lamotrigina (Lamictal®) y el topiramato (Topamax®) entre los antiepilépticos de última generación. Este último se aconseja especialmente en los pacientes con SXF que sean obesos, por su efecto regulador del apetito.

La epilepsia se da en un 14% de los pacientes [24]. Las crisis pueden ser parciales simples, parciales complejas o generalizadas. Normalmente tiene buen pronóstico. Se recomienda su tratamiento en caso de repetición de crisis o crisis de larga duración. Los antiepilépticos más recomendados son aquellos que, además de cubrir el tipo de crisis, tengan un efecto estabilizador del estado de ánimo.

Por último, hay que señalar la melatonina como fármaco de primera elección ante un trastorno del sueño.

Por lo que respecta al déficit intelectual, no existe ningún abordaje farmacológico cuya eficacia se haya demostrado de forma concluyente. Sin embargo, se abren en este campo expectativas interesantes, no sólo para el SXF, sino también para otras formas de RM que pudieran compartir alguno de los mecanismos moleculares del SXF, relacionados con el RM.

Una vía metabólica importante para el desarrollo cognitivo es la vía del mGluR5 (receptor metabotrópico del glutamato). La activación de esta vía condiciona lo que se ha denominado depresión a largo plazo (DLP), mecanismo que interviene en la regulación de la plasticidad cerebral. La DLP permite eliminar conexiones neuronales infraestimuladas que obstaculizarían procesos neuronales. La FRMP frena la DLP e impide una acción incontrolada por exceso. Por tanto, el déficit de FRMP distorsiona la sinaptogénesis (conexión entre neuronas). Otro efecto de la activación de la vía del mGluR5 es la reducción de los receptores AMPA, también vinculados a funciones cognitivas. La posibilidad de intervenir farmacológicamente al respecto se plantea como una acción dirigida a uno (aunque no el único) de los mecanismos neurobiológicos nucleares del SXF, relacionado con el déficit intelectual. En esta línea se están investigando antagonistas mGluR5 y ampacinas (estimulantes de los receptores AMPA). Si bien los antagonistas mGluR5 han mostrado esperanzadores efectos en el ratón FRM1-KO y en la mosca *Drosophila* mutada, no están autorizados para su uso en humanos. Sin embargo, podría existir una vía de intervención, mediante un fármaco clásico, poco usado en la actualidad. Se trata del litio, con el cual se han apreciado esperanzadoras respuestas tanto en humanos como en moscas mutantes y ratones *knock out*. Su modo de acción posiblemente es semejante al de los antagonistas mGluR5.

### *Síndrome de Angelman*

El síndrome de Angelman (SA) se produce por la falta de expresión del gen *UBE3A*, ubicado en el alelo de procedencia materna en la región q11-q13 del cromosoma 15. En esta región se expresan o no determinados genes según el alelo proceda del padre o de la madre. Este fenómeno, para el cual existe una distinta expresividad según la procedencia, recibe el nombre de 'impronta'. Como en la zona contigua a la parte del gen que recibe la impronta se hallan los genes receptores de GABA, muchos niños con SA padecen epilepsia grave, ya que los genes de este complejo están involucrados en el origen de la epilepsia. Es frecuente la aparición de convulsiones a partir de los primeros años de vida. Pueden ser crisis generalizadas, ausencias atípicas o mioclonías. En ocasiones son muy difíciles de controlar. El

EEG casi siempre está alterado –incluso antes de la aparición de las crisis–, con un patrón típico, definido por la existencia de puntas lentas de gran amplitud, generalmente a 2-3 Hz.

En el SA también se describe un fenotipo conductual muy característico que consiste en hiperactividad, excitabilidad y aleo de manos. Asimismo es típica la fascinación por el agua, por los plásticos y por la música. En ocasiones, aunque no sea intencionada, existe una tendencia a morder, pegar o tirar del pelo.

Los síntomas neurológicos motores están ya presentes en el período perinatal. El primer signo suele ser una hipotonía de tronco con hipertonia de las extremidades. Al inicio de la deambulación ya se pone en evidencia un peculiar patrón de marcha que persistirá durante toda la vida. Los niños con SA andan con las piernas rígidas, amplían la base de sustentación y flexionan los brazos. Tienen poco equilibrio y un temblor que se agudiza con el movimiento.

El problema de más difícil control en el SA es la epilepsia. El tratamiento más eficaz es el valproato, pues cubre la mayor parte de crisis que pueden ocurrir en este síndrome. También muestran eficacia las benzodiacepinas, especialmente el clonacepam y el clobazam. Las crisis tienden a disminuir y a ser más controlables según se aproxima la pubertad. Algunos fármacos, como la carbamacepina, pueden empeorar las crisis. En algunos pacientes pueden aparecer estados epilépticos de difícil diagnóstico, puesto que se expresan en forma de un estado de somnolencia, sin la presencia de movimientos convulsivos que permitan sospechar su naturaleza epiléptica. El clonacepam administrado en perfusión endovenosa continua es el tratamiento de elección en estos casos.

Otro problema que merece una atención terapéutica es el trastorno del sueño. Pueden aparecer a partir de los primeros meses de vida y persistir durante muchos años. El sueño parece como si estuviera desorganizado. Los pacientes tardan en dormirse, y además pueden estar horas y horas sin dormir durante la noche, totalmente desvelados. Después, a lo largo del día, muestran la fatiga y somnolencia secundarias a la falta de sueño. La melatonina es una opción terapéutica extraordinariamente útil para resolver los desagradables problemas del sueño tan frecuentes en el SA. Como no se han descrito efectos secundarios significativos relacionados con la melatonina, lo más sensato es empezar con una dosis baja (1 mg) e incrementarla hasta alcanzar la respuesta deseada. Si con una dosis de 6 mg no se obtiene respuesta, posiblemente no se alcance con dosis más elevadas. El momento más adecuado para su administración es entre 30 minutos y una hora antes de acostarse.

### Síndrome de Prader-Willi

El defecto genético del síndrome de Prader-Willi (SPW) se ubica en la misma región que el SA, 15q11-q13; pero en este caso lo que deja de expresarse es la zona que debería tener la impronta paterna. Al igual que el SA, el SPW puede estar causado por delección, mutación de la impronta y disomía uniparental de procedencia materna.

El SPW se caracteriza por hipotonía aguda y dificultades de alimentación –presentes en el período neonatal–, pero con tendencia a mejorar. A partir de los 3-4 años los niños desarrollan un apetito voraz (hiperfagia) y se vuelven extremadamente obesos a no ser que se les someta a un estricto control. Las adquisiciones motoras y del lenguaje están moderadamente retrasadas. Prácticamente todos los individuos con el SPW muestran un cierto grado de discapacidad intelectual, que puede oscilar entre límite y un RM moderado. En todos ellos hay hipogonadismo que se evidencia por la hipoplasia genital. Los problemas conductuales son muy habituales y suelen tener conductas explosivas, pero quizás lo más característico son los rasgos obsesivos.

Los síntomas que pueden mejorar con el tratamiento farmacológico son la conducta obsesivo-compulsiva, hiperfagia, depresión, conducta explosiva, agresividad y tendencia a pellizcarse la piel.

Los fármacos psicótropos más utilizados son los ISRS, aunque no existen estudios sistematizados. En casos anecdóticos se ha mostrado que pueden mejorar la compulsión por la comida, los síntomas obsesivos, la depresión, la ansiedad y las conductas explosivas.

Si bien los antipsicóticos atípicos pueden ser útiles en casos de agresividad muy manifiesta, deben usarse con cautela –especialmente la risperidona y la olanzapina–, puesto que pueden incrementar la obesidad. Habida cuenta de que el aripiprazol no tiene un efecto sobre el apetito, quizás llegue a ser el fármaco de elección para este grupo de pacientes.

En los últimos años se ha extendido el uso de la hormona del crecimiento con el fin de mejorar la talla y el desarrollo puberal. Se ha observado que la introducción precoz de esta hormona mejora no sólo los aspectos corporales, sino también la habilidad motora [25]. Además, se han apreciado efectos positivos en la agilidad y flexibilidad mental [26]. Recientemente se han descrito algunos casos de muerte súbita en pacientes tratados con hormona del crecimiento [27], si bien por ahora no es posible determinar con certeza una relación directa entre estos fallecimientos y la administración de la hormona [28].

### BIBLIOGRAFÍA

1. American Association on Mental Retardation. Mental retardation: definition, classification, and systems of supports. 9 ed. Washington DC: AARM; 1992.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington DC: APA; 2000.
3. McLaren J, Bryson SE. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Ment Retard* 1987; 92: 243-54.
4. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Devel Med Child Neurol* 1997; 39: 125-32.
5. Rutter M, Tizard J, Yule W, Graham P, Whitmore K. Isle of Wight studies, 1964-1974. *Psychol Med* 1976; 6: 313-32.
6. Artigas-Pallarés J, Brun-Gasca C. ¿Se puede atribuir el fenotipo conductual del síndrome X frágil al retraso mental y al trastorno por déficit de atención/hiperactividad? *Rev Neurol* 2004; 38: 7-11.
7. Towbin KE. Strategies for pharmacologic treatment of high functioning autism and Asperger syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2003; 12: 23-45.
8. Handen BL, Breaux AM, Janosky J, McAuliffe S, Feldman H, Gosling A. Effects and noneffects of methylphenidate in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 455-61.
9. Handen BL, Janosky J, McAuliffe S, Breaux AM, Feldman H. Prediction of response to methylphenidate among children with ADHD and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 1185-93.
10. Johnson CR, Handen BL, Lubetsky MJ, Sacco KA. Efficacy of methylphenidate and behavioral intervention on classroom behavior in children with ADHD and mental retardation. *Behav Modif* 1994; 18: 470-87.
11. Mc Burnett K, Elliot G, Cooper K, Lynch J, Denisco M. OROS MPH in adolescents with ADHD: utility of patient self-assessments. 31st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Washington DC, October 19-24, 2004.
12. Handen BL, Breaux AM, Gosling A, Ploof DL, Feldman H. Efficacy of

- methylphenidate among mentally retarded children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1990; 86: 922-30.
13. Aman MG, Marks RE, Turbott SH, Wilsher CP, Merry SN. Methylphenidate and thioridazine in the treatment of intellectually subaverage children: effects on cognitive-motor performance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 816-24.
  14. Handen BL, Janosky J, McAuliffe S, Breaux AM, Feldman H. Prediction of response to methylphenidate among children with ADHD and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 1185-93.
  15. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979; 9: 11-29.
  16. Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 140-7.
  17. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; 347: 314-21.
  18. Boon-Yasidhi V, Taruga J, Suwanwattana C, Soising L. Risperidone in the treatment of autistic Thai children under 4 years of age. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (Suppl 2): S784-9.
  19. Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, Ketelaars CE, Buitelaar JK, Van Engeland H, et al. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 1137-44.
  20. Davanzo PA, Belin TR, Widawski MH, King BH. Paroxetine treatment of aggression and self-injury in persons with mental retardation. *Am J Ment Retard* 1998; 102: 427-37.
  21. Fraser WI, Ruedrich S, Kerr M, Levitas A. Beta-adrenergic blockers. In Reiss S, Aman MG, eds. *Psychotropic medication and developmental disabilities: the international consensus handbook*. Columbus, OH: Ohio State University/Nisonger Center; 1998. p. 271-89.
  22. Turgay A. Aggression and disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 623-32.
  23. Masi G, Marcheschi M, Pfanner P. Paroxetine in depressed adolescents with intellectual disability: an open label study. *J Intellect Disabil Res* 1997; 41: 268-72.
  24. Artigas-Pallarés J, Brun C, Gabau E. Aspectos médicos y neuropsicológicos del síndrome X frágil. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 42-54.
  25. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004; 145: 744-9.
  26. Hoybye C, Thoren M, Bohm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2005; 49: 245-52.
  27. Riedl S, Blumel P, Zwiauer K, Frisch H. Death in two female Prader-Willi syndrome patients during the early phase of growth hormone treatment. *Acta Paediatr* 2005; 94: 974-7.
  28. Nagai T, Obata K, Tonoki H, Temma S, Murakami N, Katada Y, et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2005; 136: 45-8.

#### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL RETRASO MENTAL

**Resumen.** Introducción. El retraso mental (RM) se define por la coincidencia de un bajo nivel intelectual y una incapacidad para adaptarse a las demandas del entorno, de inicio en la infancia o adolescencia. Si bien es previsible en un futuro un abordaje farmacológico de la discapacidad intelectual en sí misma, en la actualidad nos limitamos a intervenir sobre los síntomas conductuales y neurológicos que acompañan al RM. Desarrollo y conclusiones. Esta revisión aborda los distintos fármacos que pueden mejorar los problemas que suelen dificultar la adaptación familiar, escolar y laboral del paciente con RM. Los problemas neuropsiquiátricos que con mayor frecuencia requieren una intervención farmacológica son: el déficit de atención, la hiperactividad, los problemas conductuales, el autismo, la ansiedad, la agresividad, las autolesiones y los trastornos afectivos. Los grupos de fármacos más utilizados son: los estimulantes, los antipsicóticos atípicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Se describen las características de éstos y su aplicación en las distintas situaciones que demandan asistencia médica. Se trata, además, el abordaje farmacológico de algunos síndromes genéticos frecuentes que cursan con RM y que tienen una alta especificidad en su expresión conductual. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S109-15]

**Palabras clave.** Autismo. Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Metilfenidato. Retraso mental. Risperidona. Síndrome de Angelman. Síndrome de Prader-Willi. Síndrome X frágil. Trastorno de déficit de atención con hiperactividad.

#### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO ATRASO MENTAL

**Resumo.** Introdução. O atraso mental (AM) define-se pela coincidência de um baixo nível intelectual e uma incapacidade para se adaptar às exigências do meio, de início na infância ou adolescência. Se bem que seja previsível no futuro uma abordagem farmacológica da incapacidade intelectual em si mesma, limitamo-nos presentemente a intervir sobre os sintomas comportamentais e neurológicos que acompanham o AM. Desenvolvimento e conclusões. Esta revisão refere os diferentes fármacos que podem melhorar os problemas que possam dificultar a adaptação familiar, escolar e laboral do doente com AM. Os problemas neuropsiquiátricos que com maior frequência requerem uma intervenção farmacológica são: o défice de atenção, a hiperactividade, os problemas comportamentais, o autismo, a ansiedade, a agressividade, a automutilação e os distúrbios afectivos. Os grupos de fármacos mais utilizados são: os estimulantes, os antipsicóticos atípicos e os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS). Descrevem-se as características destes e a sua aplicação nas diferentes situações que requerem assistência médica. Além disso, faz-se a abordagem farmacológica de alguns síndromas genéticos frequentes que causam AM e que têm uma elevada especificidade na sua expressão comportamental. [REV NEUROL 2006; 42 (Supl 1): S109-15]

**Palavras chave.** Atraso mental. Autismo. Inibidores selectivos da recaptação da serotonina. Metilfenidato. Perturbação de défice de atenção com hiperactividade. Risperidona. Síndroma de Angelman. Síndroma de Prader-Willi. Síndroma do X frágil.