

## Tratamiento Farmacológico del Espectrum Autista

Gutiérrez, J.R.; Martínez, T.; García, J.

El autismo es un trastorno crónico y limitante que precisa un tratamiento en base a intervenciones específicas y precoces que incluyen, como pilares importantes, las terapias educativas, de conducta, de control emocional y del lenguaje<sup>[40]</sup> pero en el que el tratamiento psicofarmacológico puede tener un lugar específico<sup>[61]</sup>. Una visión general de los aspectos clínicos y prácticos de los trastornos profundos del desarrollo ha sido publicada por la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry<sup>[3]</sup> y una revisión más centrada en los aspectos relacionados con la investigación en los últimos 10 años ha sido publicada recientemente<sup>[82]</sup>.

Si entendemos que un tratamiento psicofarmacológico es eficaz cuando rompe un paso conocido de la cadena etiopatogénica de la enfermedad, podemos decir que no hay un tratamiento psicofarmacológico del autismo ya que no conocemos adecuadamente su cadena etiopatogénica y, por lo tanto, no podemos romperla. Desde este punto de vista, todos los tratamientos psicofarmacológico que utilicemos pueden ser útiles, pero sintomáticos. Los síntomas-diana que vamos a tratar son las alteraciones específicas y cualitativas de la interacción social y de la comunicación, así como patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados junto con retraso, o funcionamiento anormal, en áreas tales como la interacción social, el lenguaje utilizado en la comunicación social o el juego simbólico o imaginativo.

El niño o adolescente autista puede presentar, además, otros trastornos psiquiátricos que interfieren con su funcionamiento habitual y que van a necesitar un tratamiento psicofarmacológico específico planeado según los estándares habituales de ese trastorno. Todo tratamiento psicofarmacológico, además de intentar controlar síntomas diana específicos, puede producir una mejoría inespecífica que facilite la aplicación de intervenciones no farmacológicas, mejorando así los resultados globales.

En una muestra de 109 pacientes con "espectrum autista" (EA) de alto rendimiento que acudieron al Yale Child Study Center's Project on Social Learning Disabilities, el 55% estaban tomando psicotropos y un 29% tomaban, al menos, 2 fármacos. Los más utilizados eran los antidepresivos (32.1%) seguidos de los estimulantes (20.2%) y de los neurolépticos (16.5%). Los motivos por los que se prescribían eran muy heterogéneos pero predominaban los síntomas relacionados con la ansiedad, con la inatención/distraibilidad/hiperactividad y con las conductas violentas/disruptivas o autolesivas<sup>[51]</sup>. Cifras semejantes pero con proporciones diferentes son las descritas por Aman et al<sup>[2]</sup>, unos años antes, al encontrar que el 50% de los sujetos estudiados estaban tomando una o más medicaciones (30.5% si se excluían los anticonvulsivantes que, entonces, se prescribían más con una visión neurológica que estabilizadora del humor) siendo los segundos más frecuentes los neurolépticos (13%).

En el estudio del Yale Child Center<sup>[51]</sup> las medicaciones más prescritas fueron fluoxetina, metilfenidato, risperidona, valproato y sertralina. Fueron prescritas, principalmente, por

psiquiatras de adultos, psiquiatras infantiles y neurólogos infantiles, sin que se encontraran diferencias entre ellos.

Las investigaciones neuroquímicas del autismo se han desarrollado a partir de estudios farmacológicos empíricos y se han centrado en neurotransmisores y neuro-moduladores tales como los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos, los sistemas de los opiáceos endógenos y oxitocina y los sistemas relacionados con la serotonina.<sup>[21,5,26,8,4, 20,72,23]</sup> En base a ello, se han utilizado, entre otros fármacos, fenfluramina, metilfenidato, naltrexona, buspirona y clomipramina, con resultados limitados, bien por poca eficacia clínica, por la presencia de efectos adversos importantes o por la incapacidad de los investigadores para medir adecuadamente el cambio inducido por el fármaco. La seritina tampoco ha resultado útil. Más recientemente, los ISRS y los neurolépticos se han presentado como una propuesta más útil<sup>[78]</sup>.

Los estudios iniciales con **fenfluramina** (anfetamina halogenada que estimula la liberación de serotonina al tiempo que inhibe su recaptación y que bloquea los receptores de la dopamina) no fueron confirmados por estudios posteriores<sup>[19,44]</sup> y, dada la presencia de serios efectos adversos, se acepta que, en estos momentos, no está recomendado un ensayo terapéutico con ella.<sup>[79,75]</sup>

Un reciente estudio<sup>[73]</sup> doble-ciego, cruzado, usando placebo y **metilfenidato** (en dos dosis: 10 y 20 mg/día), con 10 niños con autismo (entre 7 y 10 años) encontraron una disminución significativa de la hiperactividad sin que se encontraran efectos adversos significativos y sin que apareciera el empeoramiento de las estereotipias descritos por otros autores.<sup>[11]</sup> Esta publicación confirma los datos previos con 9 niños autistas tratados con metilfenidato a dosis óptimas de 25±5 mg/día (entre 10 y 50 mg, correlacionado con la edad).<sup>[10]</sup>

A pesar de que los estudios realizados con **naltrexona** (antagonista opiáceos útil por vía oral) derivaban de la hipótesis de que el autismo se basaba en una hiperfuncionalidad endógena del sistema opioide por la que se produciría una disminución del interés social, los resultados no han sido tan positivos como se esperaba. Se han descrito mejoras modestas en la conducta<sup>[43]</sup>, en la hiperactividad y en la inquietud<sup>[88,16,31,86,85,17]</sup> pero no es efectiva en reducir la conducta autolesiva<sup>[84,89]</sup> o en aumentar el aprendizaje<sup>[17,43]</sup> y en los casos en los que hubo una mejor respuesta, los tratamientos a largo plazo no condujeron a una mejoría importante del aislamiento social<sup>[85]</sup>.

El agonista de los 5HT<sub>1a</sub>, **buspirona**, ha sido utilizado en ensayos abiertos con muestras muy pequeña de niños con EA y se ha mostrado eficaz en el control de la agresividad, rabietas y conductas autolesivas<sup>[74]</sup>.

**Clomipramina** produjo mejoría de los síntomas obsesivos, de la agresividad y de la impulsividad en estudios abiertos en los que se incluían algunos pacientes adolescentes y adultos<sup>[59,45,12,46]</sup>. En un estudio controlado, cruzado, comparándose con desipramina y placebo en 24 sujetos entre 6 y 23 años, con autismo<sup>[34]</sup> encuentran que clomipramina era superior tanto al placebo como a desipramina en el control de los síntomas autistas (incluyendo las estereotipias), la rabia y en los rituales compulsivos y ritualizados. No se encontraron diferencias entre desipramina y placebo. Clomipramina era igual a

desipramina en el control de la hiperactividad y ambos fármacos eran superiores al placebo. Los efectos adversos fueron menores pero en dos casos hubo que disminuir la dosis de clorimipramina ya que un paciente presentó un aumento del QTc de 0.45 seg y otro una taquiacardia de 160 latidos/minuto. Un paciente presentó una crisis de gram mal por la que abandonó el estudio. Desipramina presentó aumento de la irritabilidad, episodios de agitación y de agresiones en 8 de los 12 pacientes y en 3 de ellos hubo de suspenderse. Clorimipramina produjo mejorías del 25% en los síntomas autistas y del 33% en las puntuaciones de las conductas compulsivas.

**Secretina** es un péptido hormonal que estimula la secreción pancreática y que se utilizó en el tratamiento del autismo después de que un niños de 3 años que iba a ser sometido a una exploración endoscópica que necesitaba el uso intravenoso de secretina para valorar la función pancreática exógena, mejorara dramáticamente en sus habilidades verbales a las pocas semanas de la exploración<sup>[9]</sup>. Para confirmar estos hallazgos iniciales, Sandler et al realizaron un estudio doble-ciego placebo con una sola dosis intravenosa de secretina humana sintética (0.4 mg/kg) en 60 niños (3 a 14 años) con clínica de EA. A las 4 semanas, los niños del grupo de secretina disminuyeron la puntuación de la Autism Behavior Checklist en 8.9 puntos mientras que en el grupo placebo disminuyeron en 17.8 puntos. A pesar de la conclusión del estudio (que una dosis de secretina humana sintética no era efectiva para el tratamiento del autismo o de de otros TPD) el 69% de los padres del estudio afirmaban que seguían interesados en secretina como un tratamiento para sus niños<sup>[77]</sup>. Se estima que, al menos, 2500 niños americanos con autismo han recibido inyecciones de secretina a pesar de que, desde el caso anecdótico, solo había un ensayo abierto con 3 niños<sup>[38]</sup>. El artículo de Sandler et<sup>[77]</sup> al ha sido muy criticado por utilizar una sola dosis, por utilizar secretina humana en vez de porcina, no utilizar una muestra más homogénea y usar escalas que fueron diseñadas más para la detección que para la cuantificación de cambios inducidos por el tratamiento. Recientemente se ha publicado otro estudio doble ciego placebo, utilizando dosis repetidas de secretina porcina en 64 niños con autismo (2-7 años de edad) y con una duración de 3 semanas en el que, con una amplio número de mediciones, no se encontraron diferencias en las valoraciones del lenguaje, cognición ni en los síntomas. Los subgrupos realizados en base a la presencia de diarrea, nivel cognitivo o historias de regresiones evolutivas tampoco mostraron diferencias<sup>[76]</sup>. Otro ensayo mucho más reciente, doble-ciego placebo controlado en el se comparan dosis únicas de secretina porcina y sintética<sup>[83]</sup> en 85 niños con autismo a los que se les valora una semana antes y 4 semanas después de la dosis sin que se encuentren cambios directos en la escalas a lo largo del tiempo de evolución. Si se encontraron cambios ligados al tiempo en la medición hecha por lo padres pero eran iguales en las 3 ramas del protocolo. En una medición hecha por maestros se encontraron mejorías en el grupo de placebo y en el de secretina sintética.

**Fluvoxamina** ha demostrado cierta eficacia en estudios con adultos diagnosticados de EA<sup>[58]</sup> pero en estudios con menores de 18 años no se han podido replicar estos resultados pero sí la presencia de activación o desinhibición conductual<sup>[60]</sup>. En casos clínicos aislados sí se han obtenido resultados positivos tal como es el caso de una niña de 7 años diagnosticada de EA en la que produjo una mejoría de las esterotipias, las

conductas repetitivas, la ansiedad, la agresión y de las conductas prelingüísticas y sociales<sup>[41]</sup>.

**Fluoxetina** se ha demostrado útil, en estudios abiertos, en adolescentes con autismo<sup>[24,25,66]</sup> y en modificar los flujos cerebrales en un estudio doble-ciego placebo con 6 pacientes diagnosticados de autismo y de Asperger que fueron tratados durante 16 semanas a final de las cuales los 3 pacientes en tratamiento con fluoxetina mostraron una cifras metabólicas relativas más altas en el lóbulo frontal derecho<sup>[13]</sup>.

Cook et al<sup>[24]</sup> describen una muestra correlativa de 23 sujetos con autismo y 13 con retraso mental en la que 15 de los 23 pacientes con autismo mejoraron significativamente en base a los resultados de la ICG aunque 6 de los 23 presentaron efectos adversos del tipo de inquietud, hiperactividad, agitación, disminución del apetito e insomnio. DeLong et al<sup>[25]</sup> estudian a 37 niños (entre 2 y 7 años) y encuentran que 22 tenían beneficios terapéuticos durante los 13-33 meses que duró el tratamiento (11 de ellos tenían una buena respuesta). En nuestro medio se ha realizado un estudio abierto<sup>[1]</sup> con 12 niños (de 3 a 13 años) diagnosticado de TPD que fueron tratados con fluoxetina a dosis de 20 mg/día alcanzados de forma progresiva. Los niños fueron valorados tanto por padres como por los terapeutas con la ICG y encontraron una marcada mejoría así como una reducción de los rituales, esterotipias y conductas repetitivas. Los efectos adversos más comunes fueron aumento de la impulsividad e inquietud, pérdida de peso y trastornos del sueño (6 niños necesitaron medicación concomitante con carbamazepina y 1 con levomepromazina).

La revisión retrospectiva de las historias de 7 adolescentes y adultos jóvenes con EA tratados con fluoxetina, sola o en combinación con otros fármacos, parece confirmar que, en ensayos abiertos, fluoxetina tiene un importante efecto conductual a dosis de 20-80 mg/día, aunque produce efectos adversos tales como supresión del apetito, sueños vívidos e hiperactividad. La duración del tratamiento fue entre 2 y 32 meses y, según medido por la ABC, se produjeron mejorías en las escalas de irritabilidad (21%), letargia (37%), esterotipias (27%) y lenguaje inapropiado (21%). La escala de hiperactividad aumentó en un 14%<sup>[30]</sup>.

**Sertralina** se ha mostrado útil en el tratamiento de 9 adultos con clínica de EA y retraso mental<sup>[36]</sup> y en un estudio en niños donde demuestra que 8 de 9 pacientes, de 6 a 12 años, mostraron una mejoría clínica significativa de la clínica ansioso-conductual asociada a situaciones de cambio ambiental, con dosis de 25-50 mg/día y a las 2-8 semanas de inicio del tratamiento. Los efectos adversos fueron mínimos excepto en dos niños en los que se produjo un aparente empeoramiento cuando las dosis se elevaron a 75 mg/día. En 3 niños, la buena respuesta inicial disminuyó a los 3-7 meses a pesar de mantenerse el tratamiento pero en los otros 6 el efecto beneficioso se mantuvo durante los meses del periodo de seguimiento<sup>[81]</sup>.

Otros ADs también se han mostrado útiles. Se ha descrito el caso de un niño de 7 años que mejoró con **Paroxetina** después de haber sido tratado con metilfenidato, dexedrina, fluoxetina, clonidina, clorimipramina ácido valproico y aderall® sin que se hubiera encontrado mejoría<sup>[69]</sup>. Snead et al<sup>[80]</sup> tratan con paroxetina a una adolescente de 15 años que ingresa por conductas autolesivas y ansiedad y miedos asociados con cualquier



cambio de su ambiente y que había sido tratado con haloperidol, fluoxetina y carbamazepina sin buenos resultados. **Mirtazapina** se ha probado útil en alteraciones de la sexualidad en casos aislados<sup>[63]</sup> y en 26 pacientes con EA y retraso mental (con edades entre 4-23 años) y a dosis de 7.5 a 45 mg/día. Todos menos uno terminaron las 4 semanas de tratamiento y 9 (34.6%) se valoraron con respondedores en base a los resultados de la ICG y la Aberrant Behaviour Checklist. Los efectos adversos más frecuentes fueron aumento del apetito, irritabilidad y sedación transitoria<sup>[70]</sup>.

Los neurolépticos constituyen el tratamiento psicofarmacológico más consolidado en el EA. Se han descrito mejoría de los síntomas diana con diferentes neurolépticos clásicos tales como **pimozide**<sup>[29,62]</sup> y **haloperidol** que, a dosis entre 0.25 y 5 mg/día, se ha mostrado eficaz en, al menos, 5 estudios doble ciego controlados con placebo, tanto a corto<sup>[15,22,6,7]</sup>, como a largo plazo y tanto en forma de un tratamiento continuo como en forma de “drug holidays”<sup>[67]</sup> para disminuir las esterotipias motoras, la hiperactividad, el aislamiento y el negativismo aunque el tipo y la magnitud de la mejoría puedan ser algo limitados<sup>[65]</sup>.

Dado que la población de niños con EA es especialmente vulnerable a algunos efectos adversos de los neurolépticos tales como convulsiones, sedación, apatía, efectos extrapiramidales y, especialmente, al desarrollo de discinesia tardía, tanto en la fase de tratamiento como en la de retirada del fármaco<sup>[18,14]</sup> son necesarios estudios que los valoren adecuadamente. Campbell et al<sup>[18]</sup> realizan un estudio a largo plazo con niños autistas en tratamiento con haloperidol en régimen de 6 meses de tratamiento y un mes de placebo que se utilizaba para valorar la necesidad de continuar con el fármaco. Entre 1979 y 1994 participaron 118 niños entre 2 y 9 años que recibieron unas dosis media de 1.75 mg/día. Las discinesias de suspensión aparecieron en 40 niños (33.9%); los niños que permanecieron más tiempo en tratamiento alcanzaron dosis más altas y, al mismo tiempo, tuvieron más discinesias de retirada. Esta variable, junto con el género femenino y la presencia de complicaciones pre y perinatales eran las que más influían en el riesgo de discinesia.

La posibilidad de efectos adversos graves ha estimulado a que los nuevos neurolépticos, con mejores perfiles de tolerancia, sean utilizados en el tratamiento de niños y adolescentes con clínica del espectro autista que necesiten un tratamiento específico. La potencial disminución del riesgo de discinesias tardías es el factor condicionante para que los nuevos neurolépticos cobren un protagonismo especial en un trastorno crónico que puede necesitar periodos prolongados de tratamiento. A pesar de ello, justo es señalar que se necesitan más investigaciones sobre el riesgo de discinesias tardías en niños y adolescentes autistas tratados con estos nuevos fármacos. Dado el riesgo de agranulocitosis, **clozapina** no es un tratamiento indicado en el autismo infantil, aunque hay algunas comunicaciones de casos publicadas sobre su uso en el autismo infantil que indican mejoría de los síntomas. Zuddas et al<sup>[91]</sup> comunican la eficacia de clozapina para reducir la agresividad y la hiperactividad en tres niños con autismo. No debemos olvidar el aumento del riesgo de convulsiones en esta situación tanto por la propia patología del niño como por la disminución del umbral convulsivógeno producida por clozapina.

**Risperidona** es un fármaco que puede compartir las indicaciones de los neurolépticos clásicos pero con un mejor perfil de efectos adversos. Con los datos disponibles,

risperidona se presentaba un fármaco potencialmente útil y seguro en estos pacientes tanto en monoterapia o como asociado a otros fármacos. Se han realizado múltiples estudios abiertos y descripciones de series de casos sobre el uso de risperidona en niños y adolescentes con autismo<sup>[27,33,35,32,55,68,64,90,49]</sup> así como en estudios doble-ciego realizados en población adulta<sup>[56]</sup> pero éstos resultados no eran fácilmente extrapolables a la población infantil hasta que, recientemente, han sido confirmado por un estudio doble ciego placebo realizado en niños<sup>[54]</sup>.

Demb<sup>[27]</sup> señala la utilidad de risperidona para reducir la agresividad, las autolesiones y la hiperactividad en 3 niños pequeños diagnosticados de TPD y retraso mental. Hardan et al<sup>[35]</sup> describen mejorías clínicas en diferentes síntomas diana de 20 niños y adolescentes con TPD tratados con dosis de 1.5-10 mg/día de risperidona, que no habían respondido a otras pautas psicofarmacológicas previas. Findling et al<sup>[32]</sup> realizan el primer ensayo no controlado con monoterapia y comunican resultados favorables en la mejoría de los síntomas diana, enfatizando su acción sobre las conductas repetitivas y sobre los rituales y las estereotipias.

Los estudios a largo plazo son aún más limitados, Zuddas et al<sup>[90]</sup> investigan la seguridad y la eficacia de risperidona en tratamientos prolongados en niños y adolescentes con TPD y observan los efectos tras la retirada del fármaco. Concluyen que risperidona puede ser utilizada durante tiempos prolongados de tratamiento sin perder eficacia, pero que su efecto disminuye tras la suspensión del fármaco. Los efectos adversos no son infrecuentes pero se manejan con facilidad y el más frecuentemente descrito es el aumento de peso el cual disminuye ante la retirada del fármaco.

Malone et al<sup>[49]</sup> estudian la seguridad y la eficacia a largo plazo del uso de risperidona en 22 niños, con una edad media de 7.1 años, diagnosticados de autismo. El protocolo de tratamiento incluía un med de tratamiento agudo seguido de una fase de 6 meses de mantenimiento. Valorados por la ICG, por la Children's Psychiatric Rating Scale y la Abnormal Involuntary Movement Scale los niños presentaron una mejoría clínica global que se acompañó de efectos adversos tales como sedación, aumento del apetito y aumento de peso. Dos niños presentaron discinesia reversible que apareció en la fase de mantenimiento y que desapareció con la retirada del fármaco.

De los diversos estudios hasta el momento, los efectos secundarios más frecuentemente descritos fueron sedación (normalmente temporal) y aumento de peso (que parece ser, sin duda, el efecto secundario más preocupante en esta población). Otros efectos secundarios descritos fueron galactorrea, amenorrea, y síntomas extrapiramidales (que se pueden prevenir escalando lentamente la dosis, y que responden a reducción de dosis o a fármacos antiparkinsonianos) y aumento de las cifras de prolactina<sup>[52]</sup>.

Como ya hemos indicado, recientemente se ha publicado un estudio de 8 semanas de duración, randomizado, doble ciego, multicéntrico, risperidona-placebo<sup>[54]</sup> para el tratamiento del trastorno autista acompañado de rabietas, agresiones y conducta autolesiva en niños de 5 a 17 años de edad. La medida principal era la subescala de irritabilidad de la Aberrant Behavior Checklist y la Impresión Clínica Global. Se trataron un total del 101 niños (49 con risperidona y 52 con placebo) y, después de las 8 semanas de tratamiento, el grupo de risperidona redujo las puntuaciones de la escala de irritabilidad en

un 56.9% comparado con el 14.1% del grupo placebo. El porcentaje de respondedores (definidos por una reducción mínima del 25% en la subescala de irritabilidad y una puntuación de mucha o muchísima mejoría en la CGI) era del 69% para risperidona y 12% para el placebo. El tratamiento con risperidona se asoció con una ganancia de peso de  $2.7 \pm 2.9$  kg (comparado con  $0.8 \pm 2.2$  kg del grupo con placebo). Otros efectos adversos más frecuentes en el grupo de risperidona fueron el aumento del apetito, la fatiga, la presencia de somnolencia y la sensación de atontamiento. En el 68% de la muestra que había respondido al fármaco el beneficio se mantenía en un estudio de extensión de 6 meses de duración.

Los datos sobre el uso de **olanzapina** en el autismo infantil provienen de estudios abiertos y comunicaciones de casos y, aunque el número de ellos es todavía pequeño, se puede intuir una respuesta clínica positiva<sup>[37]</sup>. En un estudio de casos abierto, Potenza et al<sup>[71]</sup> estudian la eficacia y la tolerancia de olanzapina en el tratamiento de 8 pacientes (niños, adolescentes y adultos) con autismo y TPD-NO, durante un periodo de 12 semanas. Encuentran mejoría importante en síntomas diana de autismo tales como inquietud motora o hiperactividad, alteraciones de la socialización y de la respuesta sensorial, agresividad, alteraciones del lenguaje, autolesiones, etc., sin embargo, no observan mejoría de las conductas repetitivas. El tratamiento se tolera bien y el efecto adverso más frecuente es la sedación y el aumento de peso.

Un estudio abierto, utilizando haloperidol como comparador estándar<sup>[48]</sup> encuentra que 12 niños, después de 6 semanas tratados con olanzapina ( $7.9 \pm 2.5$  mg/día) y con haloperidol ( $1.4 \pm 0.7$  mg/día) ambos fármacos mejoran las puntuaciones de la ICG y de la Children's Psychiatric Rating Scale. En un estudio con 25 niños de 6 a 16 años, diagnosticados de EA se utilizó olanzapina (a dosis de 10.7 mg/día de media) para valorar la mejoría de los problemas de comunicación. Varios de estos aspectos habían mejorado al final de los 3 meses de tratamiento pero solo 3 niños fueron considerados respondedores en términos de la ICG. Los efectos adversos más importantes fueron la ganancia de peso, el aumento de apetito y la presencia de síntomas extrapiramidales<sup>[42]</sup>.

En función de los datos existentes se apunta que la sedación con olanzapina parece ser de mayor duración que con risperidona y que mientras que risperidona podría ser beneficiosa en el tratamiento de las conductas repetitivas, olanzapina no parece influir tanto para que mejoren. Por otro lado se plantea la posibilidad de que olanzapina pueda ser más efectiva que risperidona en el tratamiento del aislamiento social. Todos estos datos pueden estar influidos por diversas variables y serán necesarios ensayos clínico doble-ciego diseñados específicamente para ello.

**Quetiapina** es un antipsicótico atípico disponible desde hace poco tiempo y con un perfil farmacológico parecido a clozapina que se presenta como un fármaco que reduce significativamente los efectos secundarios extrapiramidales con afectación imperceptible sobre los niveles de prolactina. Menos estudiada que los anteriores, los escasos datos sobre su uso en niños y adolescentes han ido dirigidos al tratamiento de cuadros psicóticos, con respuestas y tolerancia positivas<sup>[53]</sup>. Se ha realizado un estudio abierto de 16 semanas sobre el uso de quetiapina en 6 niños y adolescentes con TPD<sup>[50]</sup> donde se concluye que la quetiapina se tolera pobremente y se asocia con serios efectos

secundarios en esta población. Sólo dos de los seis niños y adolescentes del estudio consiguen completarlo y pueden considerarse “respondedores”. Tres de ellos interrumpen el estudio por sedación y uno de ellos lo hace por presentar una posible convulsión durante la cuarta semana de tratamiento. Otros efectos adversos fueron incremento del apetito y de peso.

Nueve niños autistas, con retraso mental severo fueron tratados con **amisulpride** y mejoraron principalmente de los síntomas negativos (inhibición conductual y dificultad para la relación social) <sup>[28]</sup>, con buena tolerancia al fármaco. Este estudio controlado, doble ciego, compara amisulpride con bromocriptina, dos fármacos con efectos opuestos sobre la función dopaminérgica.

Se ha realizado un estudio para evaluar la seguridad de **ziprasidona** en niños, adolescentes y adultos jóvenes con 12 pacientes (9 con autismo y 3 con TPD-NO) que recibieron dosis medias de  $59.23 \pm 34.76$  mg/día. El 50% fueron considerados como respondedores en base a puntuaciones de muchísima u mucha mejoría en la ICG. El efecto adverso más importante fue la sedación y no se encontraron efectos adversos cardiovasculares. Cinco pacientes perdieron peso <sup>[57]</sup>.

#### Conclusiones.

1. Los psicofármacos son ampliamente utilizados en niños con el diagnóstico de spectrum autista así como en los subgrupos diagnósticos más estrictos. Su utilidad y su eficacia plantea problemas metodológicos y a la hora de sacar conclusiones generales cuando se comparan los rendimientos entre las muestras de autistas infanto-juveniles con muestras de autistas adultos; entre los distintos grupos del espectro autista o cuando se realizan comparaciones entre niños con EA y otros trastornos psiquiátricos con impulsividad, rasgos obsesivos o estereotipias.
2. Actualmente los grupos farmacológicos más utilizados son los ISRS, los estimulantes y los neurolépticos atípicos (risperidona tiene un ensayo doble ciego-placebo). La utilización de estos grupos farmacológicos quizás guarde relación tanto con una posible especificidad etiopatogénica (sería el caso de los ISRS) como con la mayor utilización general que se hace de estos grupos farmacológicos en la psiquiatría infantil actual.
3. La prescripción de un psicofármaco en un niño con EA debe ser una actuación individual realizada en base a una adecuada valoración psiquiátrica y, siempre, dentro de una planificación clínico-terapéutica completa. Con los datos actuales, la indicación debe ser dirigida a un/unos síntoma/s diana específico/s y realizada en unas coordenadas espacio-temporales específicas.
4. Necesitamos estudios adecuados que nos den datos e informaciones fidedignas sobre el rendimiento de cada psicofármaco en cada uno de los trastornos específicos del spectrum autista, en cada situación de comorbilidad, en cada estadio de edad y sobre la duración del tratamiento y la estabilidad de la respuesta.

#### Bibliografía

1. [Alcami Pertejo M, Peral Guerra M, Gilaberte I. Fluoxetina en niños y adolescentes con autismo. Estudio abierto. Actas Esp Psiquiatr 2000; 28:353-6]



2. [Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarpahre G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects wit autism prevalence an patterns of use. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995, 34:1672-1681]
3. [American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999, 38(suppl):35S-54S]
4. [Anderson GM, Freedman DX, Cohen DJ, et al. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. J Child Psychol Psychiatry 1987; 28:885-900]
5. [Anderson GM. Studies on the neurochemistry of autism. In: Bauman ML, Kemper TL, eds. The neurobiology of autism. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1994:227-242]
6. [Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral sytoms in autistic children. J Autism Develop Disord 1989, 19:227-239]
7. [Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. Am J Psychiatry 1984; 141:1195-1202]
8. [Bauman ML, Kemper TL, eds. The neurobiology of autism. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1994]
9. [Beck G, Beck V. Unlocking the potential of secretin: information and questions for parents and physicians who want to learn more about secretin as its use is explored in autism and other disorders. San Diego, Calif.: Autism Research Institute, September 1998]
10. [Birmaher B, Quintana H, Greenhill LL. Methylphenidate treatmetn of hyperactive autustic children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1988, 27:248-251]
11. [Bloom ASR. Methylphenidate induced delusional disorder in a child with attention deficit disorder with hyperactivity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1988, 27:88-89]
12. [Brodkin ES, McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Price LH. Clomipramine in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open label investigations. J Child Adolesc Psychopharmacol 1997, 7:109-121]
13. [Buchsbaum MS, Hollander E, Haznedar MM, Tang C, Spiegel-Cohen J, Wei TC, Solimando A, Buchsbaum BR, Robins D, Bienstock C, Cartwright C, Mosovich S. Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. Int J Neuropsychopharmacol 2001 Jun;4(2):119-25]
14. [Campbell M, Adams P, Perry R, Spencer EK, Overall JE. Tardive and withdrawal dyskinesia in autistic children: a prospective study. Psychopharmacology Bull 1988, 24:251-255]
15. [Campbell M, Anderson LT, Meier M, et al. A comparision of haloperidol and behavioral therapy and their interaction in autistic children. J Am Acad Child Psychiatry 1978; 17:640-655]
16. [Campbell M, Anderson LT, Small AM, Locascio JJ, Lynch NS, Choroco MC. Naltrexone in autistic children: a double-blind and placebo controlled trial. Psychopharmacol Bull 1990, 26:130-135]
17. [Campbell M, Anderson LT, Small AM, Adams P, González NM, Ernst M. Naltrexone in autistic children -behavioral symptoms and attentional learning. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993, 32:1283-1291]

18. [Campbell M, Armenteros JL, Malone RP, Adams PB, Eisenberg ZW, Overall JE. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:835-43]
19. [Campbell M. Fenfluramine treatment of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1988, 29:1-10]
20. [Chamberlain RS, Herman BH. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, propio-melanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biol Psychiatry* 1990; 28:773-793]
21. [Cohen DJ, Volkmar FR, eds. *Autism and pervasive developmental disorders: a handbook*. New York: John Wiley, 1997]
22. [Cohen IL, Campbell M, Posner D, Small AM, Triebel D, Anderson LT. Behavioral effects of haloperidol in young autistic children: an objective analysis using a within-subjects reversal design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1980, 19:665-677]
23. [Cook EH Jr, Arora RC, Anderson GM, Berry-Kravis EM, Yan SY, Yeoh HC, Sklena PJ, Charak DA, Leventhal BL. Platelet serotonin studies in hyperserotonemic relatives of children with autistic disorder. *Life Sci* 1993; 52:2005-2015]
24. [Cook EH, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal BL. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, 31:739-745]
25. [DeLong GR, Teague LA, McSwain Kamran M. Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:551-562]
26. [DeLong R. Children with autistic spectrum disorder and a family history of affective disorder. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:674-687]
27. [Demb HB. Risperidone in Young Children with Pervasive Developmental Disorders and Other Developmental Disabilities (letter). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996, 6:79-80]
28. [Dollfus S, Petit M, Menard JF, et al. Amisulpride versus bromocriptine in infantile autism: a controlled crossover comparative study of two drugs with opposite effects on dopaminergic function. *J Autism Dev Dis* 1992; 22: 47-60]
29. [Ernst M, Magee HJ, Gonzalez NM, Locascio JJ, Rosenberg CR, Campbell M. Pimozide in autistic children. *Psychopharmacology Bull* 1992, 28:187-191]
30. [Fatemi SH, Realmuto GM, Khan L, Thuras P. Fluoxetine in treatment of adolescent patients with autism: a longitudinal open trial. *J Autism Dev Disord* 1998;28:303-7]
31. [Feldman HM, Kolmen BK, Gonzaga AM. Natrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999, 38:587-593]
32. [Findling RL, Maxwell k, Wiznitzer M. An Open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997, 33:155-159]
33. [Fisman S, Steele M. Use of risperidone in pervasive developmental disorders: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996, 6:177-190]
34. [Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rapaport JL. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:441-447]
35. [Hardan A, Johnson K, Johnson C, Hecznjy B. Case Study: Risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorder. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1996, 35:1551-1556]
36. [Hellings JA, Kelly LA, Gabrielli WP, Kilgore E, Shah P. Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996,57:333-336]

37. [Horrigan JP, Barnhill LJ, Courvoisie HE. Olanzapine in PDD (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1166-1167]
38. [Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN, Wachtel R, Nabors L, Tildon JT. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Physicians* 1998; 9:9-15]
39. [Howlin P. Behavioural techniques to reduce self-injurious behaviour in children with autism. *Acta Paedopsychiatrica* 1993, 56:75-84]
40. [Howlin P. Practitioner review: psychological and educational treatment for autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1998, 39:307-322]
41. [Kauffmann C, Vance H, Pumariega AJ, Miller B. Fluvoxamine treatment of a child with severe PDD: a single case study. *Psychiatry* 2001; 64:268-77]
42. [Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, De Jonge M, Tuynman-Qua H, Van Engeland H. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:455-460]
43. [Kolmen BK, Feldman HM, Handen BL, Janosky JE. Naltrexone in young autistic children: replication study and learning measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, 36:1570-1578]
44. [Leventhal BL, Cook EHJ, Morford M, Ravitz AJ, Heller W, Freedman DX. Clinical and neurochemical effects of fenfluramine in children with autism. 1993, *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 1993, 5:307-315]
45. [Lewis MH, Bodfish JW, Powell SB, Golden RN. Clomipramine treatment for stereotype and related repetitive movement disorders associated with mental retardation. *Am J Ment Retard* 1995; 100:299-312]
46. [Luiselli JK, Blew P, Thibadeau S. Therapeutic effects and long-term efficacy of antidepressant medication for persons with developmental disabilities. Behavioral assessment in two cases of treatment-resistant aggression and self-injury. *Behav Modif* 2001; 25:62-78]
47. [Malek-Ahmadi P, Simonds JF. Olanzapine for autistic disorders with hyperactivity (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, 37:902]
48. [Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: An open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001, 40:887-894]
49. [Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescent with autism: Short-and long-term safety and effectiveness. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2002, 41: 140-147]
50. [Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999, 9:99-107]
51. [Martin A, Scahill L, Klin A, Volkmar FR. Higher-functioning pervasive developmental disorders: rates and patterns of psychotropic drug use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:923-931]
52. [Masi G, Cosenza A, Mucci M. Prolactin levels in young children with pervasive developmental disorders during risperidone treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Winter;11(4):389-94]
53. [McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: An open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000, 61:252-260]

54. [McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahan D; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; 347:314-21]
55. [McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH, Cohen DJ. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1997, 36:685-693]
56. [McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:633-641]
57. [McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:921-7]
58. [McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkman FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:1001-8]
59. [McDougle CJ, Price LH, Volkmar FR, Goodman WK, Ward-O'Brien D, Nielsen J, Bregman J, Cohen DJ. Clomipremine in autism: preliminary evidence of efficacy (case study). 1992, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31:746-750]
60. [McDougle CJ. Psychopharmacology of autism. *European Neuropsychopharmacology* 1998, (supp 2:S107). *Actas of XI<sup>th</sup> ECNP Congress*]
61. [McDougle CJ. Psychopharmacology. En, Cohen DJ, Volkmar FR (eds). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: Wiley, 1997, pp:707-729]
62. [Naruse H, Nagahata M, Nakane Y, Shirahaashi K, Takesada M, Yamazaki K. A multi-center double-blind trial of pimozide (Orap), haloperidol and placebo in children with behavioral disorders, using cross-over design. *Acta Paedopsychiatrica* 1982, 48:173-184]
63. [Nguyen M, Murphy T. Mirtazapine for excessive masturbation in an adolescent with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:868-9]
64. [Nicolson R, Award G, Sloman L. An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, 37:372-376]
65. [Ornitz E. Should autistic children be treated with haloperidol. *Am J Psychiatry* 1985, 142:883-884]
66. [Peral M, Alcamí M, Gilaberte I. Fluoxetine in children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1472-1473]
67. [Perry R, Campbell M, Adams P, Lynch N, Spencer EK, Curren EL, Overall JE. Long-term efficacy of haloperidol in autistic children: continuous versus discontinuous administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, 28:87-92]
68. [Perry R, Pataki C, Muñoz Silva DM, Armenteros J, Silva RR. Risperidone in children and adolescents with pervasive developmental disorder: pilot trial and follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, 7:167-179]
69. [Posey DI, Litwiller M, Koburn A, McDougle CJ. Paroxetine in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999; 38:111-112]
70. [Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:267-277]



71. [Potenza MN, Holmes JP, Kaner SJ, McDougle CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:37-44]
72. [Potenza MN, McDougle CJ. The role of serotonin in autism-spectrum disorders. *CNS Spectrums* 1997; 2:25-42]
73. [Quintana H, Birmaher B, Stedje D, Lennon S, Freed J, Bridge J, Greenhill L. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Develop Disord* 1995, 25:283-294]
74. [Realmuto GM, August GJ, Garfinkel BD. Clinical effect of buspirone in autistic children. *J Clin Psychopharmacol* 1989, 9:122-125]
75. [Realmuto GM, Jansen J, Klykylo W, Piggott L, Stubbs B, Tuwiler A, Geller E, Freeman BJ, Ritvo E. Untoward effects of fenfluramine in autistic children. *J Clin Psychopharmacol* 1986, 6:350-355]
76. [Roberts W, Weaver L, Brian J, Bryson S, Emelianova S, Griffiths AM, MacKinnon B, Yim C, Wolpin J, Koren G. Repeated doses of porcine secretin in the treatment of autism: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2001 May;107(5):E71 URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/5/e71>]
77. [Sandler AD, Sutton KA, DeWee J, Girardi MA, Sheppard V, Bodfish JW. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med* 1999; 341:1801-6]
78. [Scahill L, Koenig K. Pharmacotherapy in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 1999; 12:41-3]
79. [Schuster CR, Lewis M, Seiden LS. Fenfluramine: neurotoxicity. *Psychopharmacology Bull* 1986, 22:148-151]
80. [Snead RW, Boon F, Presberg J. Paroxetine for self-injurious behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:909-910]
81. [Steingard RJ, Zimnitzky B, DeMaso DR, Bauman ML, Bucci JP. Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7:9-15]
82. [Tanguay PE. Pervasive developmental disorders: A 10-year review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, 39:1079-1095]
83. [Unis AS, Munson JA, Rogers SJ, Goldson E, Osterling J, Gabriel R, Abbot R, Dawson G. A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus synthetic secretin for reducing symptoms of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002, 41:1315-1321]
84. [Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Nijhof GJ, van Engeland H. Failure of naltrexone hydrochloride to reduce self-injurious and autistic behavior in mentally retarded adults: double-blind placebo-controlled studies. *Arch Gen Psychiatry* 1995, 52:766-773]
85. [Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, van Berckelaer-Onnes IA, van Engeland H. Brief report: six months continuation treatment in naltrexone-responsive children with autism: an open-label case-control design. *J Autism Dev Disord* 1999, 29:167-169]
86. [Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, van Engeland H. The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Biol Psychiatry* 1996, 39:1023-1031]
87. [Willemsen-Swinkels SHN, Buitelaar JK, Van Berckelaer-Onnes IA, Van Engeland H. Six-months continuation treatment of naltrexone-responsive children with autism: an open-label case-control design. *J Autism Develop Disord* 1995, 29:167-169]

88. [Willemsen-Swinkels SHN, Buitelaar JK, Weijnen FG, Van Engeland H. Placebo-controlled acute dosage naltrexone study in young autistic children. *Psychiatry Res* 1995, 58:103-215]
89. [Zingarelli G, Ellman G, Hom A, Wymore M, Heidorn S, Chicz-DeMer A. Clinical effects of naltrexone on autistic behavior. *Am J Ment Retard* 1992, 97:57-63]
90. [Zuddas A, Di Martino A, Muglia P, Cianchetti C. Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: Efficacy, tolerability, and discontinuation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000, 10:708-716]
91. [Zuddas A, Ledda MG, Fratta A, Muglia P, Cianchetti C (1996). Clinical effects of clozapine on autistic disorder (letter). *Am J Psychiatry* 153: 738]