



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO EN EL SÍNDROME DE
ASPERGER**

Autor: Alba Muniesa Aguas

Fecha: Julio 2020

Tutor: Marta Jimenez Ferreres

Índice

Resumen	3
Palabras clave	3
Introducción.....	3
Síndrome de Asperger.....	3
Comorbilidad.....	4
Trastornos, sintomatología y farmacoterapia	4
Trastorno de Déficit de atención e Hiperactividad (TDAH).....	4
Ansiedad y depresión	4
Esquizofrenia	5
Trastorno Bipolar	6
Síndrome de Tourette (ST) y Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC).....	6
Objetivos.....	7
Material y métodos	7
Resultados	7
Discusión.....	7
1. Psicoestimulantes: Metilfenidato	7
2. Antipsicóticos atípicos	8
2.1. Risperidona	8
2.2. Aripiprazol.....	9
2.3. Quetiapina	10
2.4. Ziprasidona.....	11
2.5. Olanzapina	11
3. Antiepilépticos.....	13
4. Estabilizadores del ánimo	14
5. Antidepresivos: SSRIs.....	15
Conclusiones	15
Bibliografía	16

RESUMEN

El síndrome de Asperger, incluido dentro de la categoría de trastorno del espectro autista, es un trastorno del desarrollo cuya prevalencia se ha incrementado en los últimos años de manera no uniforme en los diferentes territorios. Se caracteriza por una afectación en el área social y de la comunicación, así como una resistencia al cambio e inflexibilidad del pensamiento. Los individuos que lo sufren pueden ser mal diagnosticados con otros trastornos (Esquizofrenia y trastorno bipolar) o sufrir trastornos comorbidos (Trastorno de Déficit de atención e Hiperactividad, Tourette, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, depresión y ansiedad). Entender la relación de estos trastornos con el SA es vital para mejorar el tratamiento farmacológico.

Para adecuar el tratamiento farmacológico al individuo Asperger debemos por tanto identificar la sintomatología susceptible a ser abordada con el arsenal terapéutico disponible actualmente, que consiste en fármacos empleados en otros trastornos mentales que han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento de TEAs, como son: psicoestimulantes (metilfenidato), antipsicóticos atípicos (risperidona, aripiprazol, quetiapina, ziprasodona y olanzapina), antiepilépticos (valproato, lamotrigina, levitacera y oxcarbamecequina), estabilizadores del ánimo (litio) y Antidepresivos (SSRI: fluoxetina). Para comprobar tanto la eficacia y seguridad de los fármacos de estos grupos terapéuticos, se ha procedido a una revisión bibliográfica de artículos científicos.

Palabras clave: Síndrome de Asperger, Trastornos del Espectro Autista, Tratamiento, Eficacia, Seguridad, Comorbilidad

INTRODUCCIÓN

Síndrome de Asperger

El Síndrome de Asperger es un trastorno del desarrollo incluido dentro del espectro autista. El término *espectro* hace referencia a las variaciones con las que el trastorno autista puede cursar entre los diferentes individuos e incluso en cada individuo a lo largo su vida. Las variaciones interindividuales se evidencian entre cocientes intelectuales diferentes o habilidades del lenguaje distintas. De forma general se dice que los pacientes con este trastorno presentan una afectación de la interacción social recíproca, de la comunicación verbal y no verbal, así como una resistencia para aceptar el cambio, inflexibilidad del pensamiento y poseer campos de interés estrechos y absorbentes^(1,2).

El Síndrome de Asperger era considerado anteriormente una categoría diagnóstica independiente; sin embargo, en el 2013 la Asociación Estadounidense de Psiquiatría lo incluyó en la última actualización del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V en sus siglas en inglés) dentro de una categoría única denominada trastorno del espectro autista (TEA). En la anterior edición (DSM-IV-TR, 2000) el Síndrome de Asperger se incluía junto con otros cuatro trastornos (Trastorno autista, trastorno de Retts, Trastorno desintegrativo infantil o Síndrome de Heller y trastorno generalizado del desarrollo) dentro de la categoría de Trastornos Generalizados del Desarrollo.

La edición (DSM, 2013) establece un sistema de diagnóstico claro que identifica las características comunes de los TEA en todas las edades y niveles de habilidad. La diada diagnóstica identifica impedimentos en la comunicación e intereses restrictivos y repetitivos. Se incluyen diferentes niveles de afectación, definidos por el nivel de apoyo que necesitan los individuos, tanto en el área intelectual como en el lenguaje. Es decir, se prioriza definir el nivel de afectación del paciente (individualización del diagnóstico) en vez de distinguir entre todas las formas de TEA⁽³⁾.

Cabe mencionar que el Síndrome de Asperger todavía mantiene su categoría diagnóstica en el CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades), sin embargo, el CIE-11, que entrará en vigor en enero de 2022, unifica criterios con el DSM-V.

En referencia a la epidemiología de los TEA, diversos estudios epidemiológicos han mostrado de forma consistente el incremento en la prevalencia de TEA a nivel mundial y la existencia de una gran variabilidad geográfica entre territorios y dentro de un mismo territorio. Lo cual demostraron Málaga *et al.*⁽⁴⁾ en un estudio sobre prevalencia del TEA en niños en EE.UU, Europa y España. Los resultados de Europa fueron los más heterogéneos. Los datos de prevalencia de España la basan en una revisión realizada por Alcantaud Marín *et al.* (2016)⁽⁵⁾, son muy variables, siendo la más alta descrita en Tarragona (15,5/1000) y la menor en una población infantil en Cádiz en 2014 (0.2/1000).

Comorbilidad

En 2011, un estudio de cohortes danés sobre el estudio de enfermedades psiquiátricas en pacientes del espectro autista reveló que de 414 casos de TEA, de los que 126 tenían diagnóstico de SA, un 72,5% tenían al menos un trastorno psiquiátrico adicional⁽⁶⁾. Sin embargo, es particularmente difícil el diagnóstico de comorbilidades psiquiátricas en pacientes de SA debido en gran parte a la limitación del paciente a expresar pensamientos y emociones, así como por el solapamiento sintomático entre trastornos. Entender la relación entre estos trastornos comorbidos con el SA es vital para mejorar el tratamiento farmacológico de los pacientes⁽⁷⁾, y desde la perspectiva de la investigación ayudaría el estudio de estas interrelaciones entre trastornos clínicos, ya que es de gran relevancia para avanzar en la investigación sobre los mecanismos neuropatológicos subyacentes a los diferentes cuadros sintomáticos y su variable expresión en las conductas observables⁽⁸⁾.

Trastornos, sintomatología y farmacoterapia

Trastorno de Déficit de atención e Hiperactividad (TDAH)

Las manifestaciones que caracterizan el TDAH incluyen falta de atención, impulsividad e hiperactividad⁽⁹⁾. Alrededor de un 40% de los pacientes con SA muestran síntomas característicos del TDAH, lo que puede llevar a un error de diagnóstico⁽⁷⁾. En la mayoría de los casos el medicamento de elección en el tratamiento de TDAH es un psicoestimulante del SNC, concretamente el metilfenidato. En referencia a su mecanismo de acción, se desconoce como ejerce la acción terapéutica, se cree que bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica y aumenta la liberación de monoaminas al espacio extraneuronal^(10,11).

Ansiedad y depresión

Los pacientes con SA son más propensos a sufrir trastornos de ansiedad en comparación con otros TEA, en torno al 56% de las personas con SA son diagnosticados con alguna forma de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, fobias)⁽⁷⁾. Como se ha citado anteriormente, la mayoría de los pacientes muestran dificultades para adaptarse a cambios, por lo que modificaciones mínimas en su rutina pueden derivar en sintomatología cognitiva y física de ansiedad. En referencia al desarrollo de fobias concretas, se relacionan con la hipersensibilidad sensorial y pensamiento concreto. Cabe destacar también las experiencias resultantes de su socialización, conforme empiezan a ser conscientes de sus limitaciones en interacción social⁽¹²⁾.

Se denomina depresión o trastorno depresivo mayor a un estado de ánimo depresivo de una duración mínima de dos semanas, que debe acompañarse de al menos cuatro síntomas adicionales durante el mismo periodo (por ejemplo: cambios de apetito o de peso, sueño, nivel

de actividad motora o ideación suicida)⁽¹³⁾. Junto con la ansiedad, la depresión es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor prevalencia en pacientes con SA. A falta de trabajos más concretos en este aspecto (los datos varían mucho entre los diferentes estudios), se estima que el 34% de pacientes con SA sufren depresión⁽¹⁴⁾.

El tratamiento farmacológico para la depresión y ansiedad incluyen fundamentalmente antidepresivos, estos fármacos tienen en común la capacidad de promover la actividad de los sistemas monoaminérgicos, especialmente el noradrenérgico y serotoninérgico. Los diferentes fármacos se clasifican en diferentes grupos en función de su acción farmacológica, distinguiéndose así tres grupos: inhibidores de recaptación de monoaminas, Inhibidores de la Monoaminoxidasa (MAO) y antidepresivos de acción directa sobre receptores⁽¹⁵⁾. Los fármacos de elección en la práctica clínica son los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (SSRIs) debido a su mayor perfil de seguridad, minimizando potenciales efectos adversos⁽¹⁶⁾.

Esquizofrenia

Hay diferentes tipos de esquizofrenias pero, de forma general se caracterizan por distorsiones fundamentales en el pensamiento, la percepción y las emociones, mientras que la conciencia y la capacidad intelectual se conservan⁽¹⁷⁾. Si bien la presencia de ambos trastornos al mismo tiempo es poco común, se pueden llegar a confundir, ya que algunos pacientes con SA poseen una gran imaginación, que de ser verbalizada puede parecer manifestaciones de esquizofrenia (pensamiento ilógico y alucinaciones) y, junto con otros síntomas como la hiperactividad, impulsividad, paranoia, irritabilidad y la dificultad social, puede provocar un error de diagnóstico⁽⁷⁾.

El tratamiento farmacológico consiste en empleo de antipsicóticos, por la semejanza entre los síntomas negativos de la esquizofrenia y las discapacidades sociales características del autismo⁽¹⁸⁾.

En primer lugar surgieron los antipsicóticos de primera generación o típicos (haloperidol, clotiapina, loxapina, entre otros) y posteriormente los antipsicóticos de segunda generación o atípicos. Estos últimos se diferencian de sus predecesores en que son eficaces tanto sobre los síntomas positivos (psicóticos: alucinaciones, ideas delirantes, lenguaje y comportamiento desorganizado) como negativos (cognitivos o afectivos: falta de interés o iniciativa, falta de respuesta emocional, apatía y/o retraimiento social) de la enfermedad⁽¹⁹⁾. Esto se debe principalmente a su antagonismo no sólo sobre los receptores dopaminérgicos D₂, sino también sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Sin embargo, cabe mencionar que también tienen afinidad por otros receptores, siendo antagonistas de receptores adrenérgicos, histaminérgicos y colinérgicos. Por tanto, los antipsicóticos atípicos se van a diferenciar entre sí por su forma de unión y afinidad con los receptores implicados⁽¹⁵⁾.

La menor incidencia de estos efectos extrapiramidales en los atípicos es la principal ventaja de uso. El perfil de efectos adversos es característico de cada uno de los siete fármacos que componen este grupo (reflejado en la tabla 1)⁽²⁰⁾. Siendo el más común el aumento de peso, por lo que asociaciones como la Asociación Americana de Psiquiatría, recomiendan la monitorización del mismo, así como de los niveles glucémicos y perfil lipídico (riesgo de hiperglucemia y dislipidemia) de todo paciente en tratamiento con antipsicóticos atípicos⁽²¹⁾.

TABLA 1 – Perfil de de efectos adversos de antipsicóticos atípicos

	CLOZAPINA	OLANZAPINA	QUETIAPINA	RISPERIDONA	ZIPRASIDONA	ARIPIRAZOL
Agranulocitosis	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Efectos extrapiramidales	✗	A dosis altas	✗	A dosis altas	A dosis altas	A dosis altas
Hipotensión ortostática	Alta	Baja	Alta	Moderada	Baja	Baja
Convulsiones	✓	✗	✗	Raras	Raras	Raras
Sedación	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta	Baja
Efectos Anticolinérgicos	✓	✓	Moderado	✗	✗	✗
Taquicardia	✓	✗	Moderada	✓	✓	Baja
Aumento de peso	✓	✓	✓	✓	Muy leve	✗
Hiperprolactinemia	✗	✗	✗	✓	Raro	✗

Trastorno Bipolar

Este trastorno se caracteriza clínicamente por presentar de forma recurrente episodios maníacos con episodios depresivos, si embargo hay que destacar que su forma de presentación es heterogénea, lo que hace su diagnóstico y tratamiento muy complejo⁽¹⁷⁾. Presenta síntomas en común con la esquizofrenia, si bien ambos trastornos no suelen darse de manera simultánea, lo que complica el diagnóstico. La incapacidad de los pacientes con SA para adaptarse a cambios, así como su mayor sensibilidad al entorno se traducen en una generación de estrés que puede ser interpretado como “cambios de ánimo”. La población infantil y adolescente con TEA pueden presentar síntomas propios de trastornos del ánimo, tales como: estado de ánimo elevado o euforia, manía, paranoia, disminución de la necesidad de dormir o hipersexualidad, que puede o no ir acompañado de irritabilidad⁽²²⁾.

Síndrome de Tourette (ST) y Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

Los pacientes con SA son más susceptibles de desarrollar ST: el 60% de los pacientes con ST tienen al menos un trastorno comórbido asociado, siendo el más común TDAH⁽²³⁾. Por otro lado, el 30% de los pacientes diagnosticados con ST cumplen los criterios diagnósticos para el TOC⁽²⁴⁾. El ST es un trastorno neurológico caracterizado por la aparición de movimientos repetitivos, estereotipados e involuntarios y la emisión de sonidos vocales llamados tics. Los tics pueden ser simples (movimientos repentinos breves y repetitivos) o complejos (patrones de movimientos específicos)⁽²⁵⁾.

El trastorno obsesivo-compulsivo es similar entre los afectados, quienes realizan conductas o actos mentales repetitivos. Estos surgen por la aparición de pensamientos intrusivos y recurrentes, de tal forma que el afectado los lleva a cabo para reducir el malestar o prevenir algún acontecimiento negativo⁽²⁶⁾. Ambos trastornos comparten por tanto sintomatología con el SA, ya que estas personas muestran también patrones de comportamiento repetitivos, que suelen aparecer en circunstancias concretas de manera muy similar al comportamiento obsesivo que se da en el TOC. El tratamiento empleado en ST y TOC se basa en anticonvulsivantes y antidepressivos⁽⁷⁾.

Todos estos trastornos descritos anteriormente y asociados al Síndrome de Asperger pueden ser tratados farmacológicamente. Para poder realizar una prescripción adecuada es necesario tener un conocimiento actualizado de la farmacoterapia recomendada. Esta actualización puede realizarse mediante revisiones bibliográficas

OBJETIVOS

- Identificar qué sintomatología asociada al Síndrome de Asperger es susceptible de ser abordada farmacológicamente
- Determinar qué farmacoterapia para tratar los trastornos del espectro autista es eficaz y segura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para determinar cual es el tratamiento farmacológico eficaz y seguro del trastorno del espectro autista se ha procedido a la revisión bibliográfica de artículos científicos. Se accedió al motor de búsqueda Pubmed y a su base de datos Medline, así como al buscador específico de Google Académico. Las palabras claves fueron: *autism, treatment*, y el principio activo en inglés. Se seleccionaron ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones. Se quitaron aquellos artículos duplicados. Los idiomas de búsqueda fueron inglés y castellano.

También se recopiló información aportada por webs de Asociaciones Institucionales tales como Confederación Asperger España, la Confederación de Autismo en España o la web del National Institute of Mental Health (NIMH).

RESULTADOS

Se han incluido un total de 48 artículos, todos ellos publicados en inglés, sobre el empleo de diferentes fármacos en individuos con TEA.

DISCUSIÓN

Tras el estudio de la bibliografía seleccionada, se representan los fármacos empleados en el tratamiento de individuos con Síndrome de Asperger con su eficacia y seguridad. Se presentan a continuación agrupados en función de su empleo terapéutico.

1. Psicoestimulantes: Metilfenidato

En 2005, la *Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network* (RUPP) realizó un estudio cruzado, randomizado y controlado por placebo para comprobar la eficacia del metilfenidato en pacientes autistas con hiperactividad moderada-severa (72 niños entre 5-14 años)⁽²⁷⁾. Se vio que la medicación era efectiva en reducir los síntomas de hiperactividad e impulsividad en aproximadamente el 50% de los participantes, en contraposición a las ratios del 70-80% que se indican en los estudios del empleo de metilfenidato en niños diagnosticados únicamente con TDAH⁽²⁸⁾.

En referencia a la seguridad se reportaron más efectos adversos, así como una menor dosis máxima tolerable. Uno de los efectos adversos, la irritabilidad, fue motivo de abandono de 6 individuos del ensayo. Otros efectos adversos a destacar fueron: disminución del apetito, dificultad para dormir, dolor abdominal y arrebatos emocionales. Los efectos de la medicación se restringieron a los característicos del TDAH (hiperactividad e impulsividad), no mostrando efectos positivos sobre otros comportamientos como la irritabilidad, el aislamiento social, comportamiento estereotipado y lenguaje inapropiado^(27,29).

En otro estudio publicado en 2006, basado en el análisis retrospectivo de casos clínicos, en el que se comparaba la respuesta al tratamiento con metilfenidato en niños con TDAH y niños con SA y TDAH, Santosh *et al.* observaron una mejoría de los síntomas característicos de TDAH sin diferencias significativas entre los dos grupos; también se recomendaba una dosis menor y monitorización del paciente, con el fin de vigilar posibles efectos adversos, ya que se registró una mayor frecuencia de los mismos en el grupo de SA+TDAH⁽³⁰⁾.

Un estudio realizado en el 2009, Jahromi *et al.*⁽³¹⁾ sí encontró efectos positivos en la comunicación social y auto-control, tras el tratamiento con metilfenidato en niños con trastornos generalizados del desarrollo e hiperactividad. Un total de 33 niños (29 niños, 4 niñas) entre 5 y 13 años se sometieron un ensayo cruzado de placebo y dosis crecientes de metilfenidato, los cuales se administran de forma aleatoria cambiando cada semana.

La medicación es efectiva en reducir los síntomas de hiperactividad e impulsividad y parece que mejora aspectos de la comunicación social y el autocontrol. Así lo indican los estudios de la RUPP⁽²⁷⁾, Santosh *et al.*⁽³⁰⁾ y Jahromi *et al.*⁽³¹⁾ Como efectos adversos se observó disminución del apetito, dificultad para dormir, dolor abdominal y arrebatos emocionales. Hay una recomendación de reducir las dosis en niños y monitorización del individuo tratado.

2. Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos típicos se descartan para esta indicación ya que no hay evidencia clínica que justifique su uso. Si bien el haloperidol se demostró eficaz en la mejora de diferentes síntomas relacionados con el espectro autista, su empleo se relaciona frecuentemente con la aparición de reacciones distónicas y discinergias, por lo que su uso se ha visto limitado⁽¹⁸⁾.

Los antipsicóticos atípicos más comúnmente prescritos son los siguientes: Risperidona, aripiprazol, quetiapina, ziprasidona y olanzapina. La clozapina rara vez se emplea en la clínica porque su empleo en tratamientos crónicos, como sería el caso, se asocia con un mayor riesgo de agranulocitosis, por lo que se requiere la monitorización del tratamiento⁽¹⁸⁾.

2.1. Risperidona

En 1998 McDougle *et al.*⁽³²⁾ publicaron un estudio (controlado por placebo y de doble ciego) de 12 semanas de duración, en el que se estudió la respuesta al tratamiento con risperidona (dosis: 2.9mg/d) en 31 adultos con autismo. Síntomas como el comportamiento repetitivo, la agresividad, ansiedad o nerviosismo, depresión e irritabilidad se redujeron de manera significativa en los adultos tratados con el fármaco frente a los tratados con placebo. No se observó diferencia significativa en comparación al placebo en la mejoría de la relación social y el lenguaje.

En el año 2002, *Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism network*⁽³³⁾ publicó un ensayo (controlado por placebo, doble ciego, multicéntrico) de ocho semanas de duración, en el que asignaban de forma aleatoria el tratamiento con risperidona o placebo a un número total de 101 sujetos (82 niños y 19 niñas) de entre 5 y 17 años. Además de estar diagnosticados con autismo otro de los criterios de elección era la presencia de berrinches, comportamiento agresivo, comportamiento autolesivo o una combinación de estos problemas. Después de las ocho semanas de tratamiento, el grupo que recibió la risperidona redujo en un 56,9% la puntuación de sub-escala de irritabilidad (medida con la escala *Aberrant Behavior Checklist* (ABC). También se observó mejoría en el comportamiento estereotipado e hiperactividad del grupo tratado con risperidona, pero no se encontraron diferencias significativas en el aislamiento social y discurso inapropiado entre ambos grupos. En referencia a la seguridad, se observaron hasta un total de 60 reacciones adversas diferentes, 29 de las cuales se dieron en un 5% de la población del estudio, si bien todos ellos fueron auto-limitados en el tiempo y no graves. De todas ellas, la fue un aumento significativo de peso corporal.

Shea S. *et al* publicaron un estudio en 2004⁽³⁴⁾ sobre la eficacia y seguridad de la risperidona en el tratamiento de síntomas conductuales en niños con autismo y otros trastornos generalizados del desarrollo. Consistió en un estudio de ocho semanas de duración, de doble ciego y controlado por placebo en el que se incluyeron 79 niños entre 5 y 12 años de edad. El grupo tratado con risperidona mostró un descenso significativo de la irritabilidad (escala ABC) en

comparación con los tratados con placebo, reduciendo en un 64% la puntuación en la sub-escala. El grupo tratado con risperidona también redujo puntuaciones en otras 5 sub-escalas del ABC al finalizar el estudio. Aun así, las áreas con mayor margen de mejora fueron las de irritabilidad e hiperactividad. En referencia a los efectos adversos, el más notable fue el aumento de peso en el grupo tratado, concretamente aumentaron 2,7 kg mientras que el grupo placebo aumento 1 kg. También se reportó somnolencia (72,5% en contraste con el 7,7% del placebo) que se podía controlar con un ajuste de la dosis y horario de administración.

Un ensayo posterior publicado en el 2006 por Luby *et al.*⁽³⁵⁾, quienes estudiaron la eficacia y seguridad de la risperidona mediante un ensayo a doble ciego controlado por placebo de una duración de 6 meses. Demostraron que el fármaco era seguro y bien tolerado en una muestra de 24 niños de entre 2,5 y 6 años, diagnosticados bien o de autismo o de trastorno generalizado del desarrollo, no especificado de otra causa (PDD-NOS por sus siglas en inglés). Los efectos adversos más comunes fueron somnolencia (en 5 participantes), aumento del apetito (en 6 personas), además se detectó un aumento de la prolactina en sangre, especialmente alto en el grupo tratado con risperidona, si bien no mostraron evidencias clínicas características de la hiperprolactinemia en ningún sujeto.

Hasta ahora, los ensayos nombrados estudian el efecto de la risperidona en tratamientos cortos; teniendo en cuenta el carácter crónico del Síndrome de Asperger nos interesa ver cómo los pacientes reaccionan en un tratamiento prolongado.

Retomando el ensayo publicado por la RUPP se estudió el efecto de la risperidona en tratamientos prolongados. Para ello, se realizó un seguimiento de los participantes que respondieron de manera positiva al fármaco. El 83% de los participantes del ensayo original accedieron a este seguimiento. Si bien se evaluó la seguridad y tolerabilidad, así como la progresión del paciente, cabe mencionar que la administración del tratamiento quedó fuera del control del estudio. A pesar de estas condiciones, se observó una mejora significativa en el comportamiento, se siguieron reduciendo los valores de irritabilidad obtenidos por la sub-escala ABC e incluso mejoraron los síntomas centrales asociados al autismo, incluyendo la habilidad social del paciente. En relación con los efectos adversos, el tratamiento prolongado se asoció con mayor enuresis, más apetito excesivo y más ganancia de peso (2,7 +/- 2,9 kg). Sin embargo, el estudio concluía que los beneficios obtenidos con el tratamiento compensaban los riesgos⁽³⁶⁾.

Un ensayo anterior, publicado en 2006 por Nagaraj *et al.*⁽³⁷⁾ realizó un ensayo a doble ciego controlado por placebo en niños todavía más pequeños que en los estudios anteriores. En este se hizo un seguimiento a 40 niños entre 2 y 9 años durante 6 meses de tratamiento, seguidos de 12 meses de control. Todos los niños tenían una severa discapacidad del lenguaje y entre las disfunciones del comportamiento la más presente era la irritabilidad (92%), retracción social, distanciamiento o falta de atención en un 50%, hiperactividad en un 70% y un patrón restringido de intereses en el 75% de los niños. Tras el tratamiento, en el grupo de risperidona un 63% de los niños mostraron mejoría de las patologías de base (medida con la *Childhood Autism Rating Scale Score*). En la escala de evaluación global de los niños (*Children's Global Assessment Scale*), el 89% de los niños demostraron un aumento/mejora de al menos un 20% respecto al inicio del tratamiento. Lo que indica no sólo una mejora en los síntomas principales del autismo, sino también de la respuesta a la interacción social y una mayor funcionalidad. Los efectos adversos observados son los mismos que en los estudios anteriores, sumándose la aparición de discinesias transitorias en el 7,5% de los niños.

2.2. Aripiprazol

Este fármaco media su acción mediante una combinación agonista parcial de los receptores D₂ de la dopamina y 5HT_{1A} de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5HT_{2A} de la

serotonina⁽³⁸⁾. Fue aprobado en el 2002 por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia, y en el año 2005 se publica un primer estudio que busca obtener información preliminar acerca de la eficacia y tolerancia del aripiprazol en 5 niños con trastorno generalizado del desarrollo. Tras un mínimo de 8 semanas de tratamiento, todos los participantes respondieron al tratamiento y mejoraron en diferentes áreas del comportamiento. El fármaco fue bien tolerado. Si bien en dos de los pacientes experimentaron somnolencia, no se observaron síntomas extrapiramidales⁽³⁹⁾.

En un estudio a doble ciego de 14 semanas de duración llevado a cabo por Stigler *et al.*⁽⁴⁰⁾ probaron la eficacia del aripiprazol en el tratamiento de la irritabilidad, para lo que estudiaron la respuesta al tratamiento de 25 niños de entre 5 y 17 años diagnosticados de síndrome de Asperger o (PDD-NOS). Observaron una mejoría de la irritabilidad, reduciendo la incidencia de comportamientos agresivos, autolesivos y rabietas. También se observaron mejorías en el área de socialización. En referencia a la seguridad, el fármaco fue bien tolerado. En relación con los efectos adversos se describieron: síntomas piramidales leves (en 9 de 25 sujetos), incremento de peso corporal y descenso de niveles de prolactina. Pese a ello, ninguno de los sujetos abandonó a causa de los efectos adversos.

Sin embargo, los autores indicaban que los datos eran preliminares, y que eran necesarios ensayos a mayor escala, de mayor duración y controlados por placebo, para comprobar la eficacia y seguridad del fármaco. En 2016 se publica un ensayo realizado en Japón por Ichikawa *et al.*⁽⁴¹⁾ que cumple estos requisitos, realizaron un ensayo a doble ciego y controlado por placebo. Para ello se escogieron a 92 niños entre 6-17 años diagnosticados con trastorno del espectro autista. Observaron una significativa reducción de la irritabilidad en el grupo tratado a partir de la tercera semana de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas respecto al placebo en el comportamiento estereotipado ni en el discurso inapropiado. En referencia a la seguridad, no se reportó ninguna reacción adversa grave, por lo que todos los sujetos completaron el estudio. Demostraron que el fármaco era eficaz y seguro en el tratamiento de la irritabilidad asociada al autismo en niños y adolescentes. Se comprobó que el aumento de peso no era significativo respecto al del grupo placebo.

En el año 2016 la FDA (*Food and Drug Administration*, por sus siglas en inglés) publicó una nota informativa advirtiendo de la aparición de problemas de control de impulsos en relación con este fármaco, se reportaron a la agencia 167 casos en los EEUU, siendo la adicción patológica al juego la más común (164 casos). Cabe mencionar que se estima que a unos 1.6 millones de pacientes se les dispensó aripiprazol en farmacias de venta externa en EEUU en 2015⁽⁴²⁾.

2.3. Quetiapina

Los estudios respecto de este fármaco en su uso para el autismo son pocos, además de haberse realizado en una población de estudio pequeña y de no ser de tipo ciego.

Martin *et al.*⁽⁴³⁾ estudiaron la respuesta de seis niños con una media 10,9 años (+/-3.3) con autismo y discapacidad intelectual, en un ensayo de 16 semanas de duración. Al final del estudio no observaron mejora significativa entre el inicio y final del estudio, los efectos adversos reportados fueron los siguientes: somnolencia, uno de los pacientes sufrió una posible convulsión, incremento del apetito y ganancia de peso corporal. Otro ensayo de 12 semanas de duración publicado en 2004 por Findling *et al.*⁽⁴⁴⁾ estudió la respuesta a quetiapina de 9 niños entre 10 y 17 años. Solo dos pacientes se consideraron como respondedores al tratamiento, mostrando “mejora” o “mucho mejora” en la escala clínica global (CGI en inglés). Un tercer estudio publicado en 2011 por Golubchik *et al.*⁽⁴⁵⁾ recogía el tratamiento a 11 individuos (8 chicos y 3 chicas) de entre 13 y 17 años con quetiapina a bajas dosis durante 8 semanas (50

mg/día, aumentando hasta un máximo de 125 mg/día). No encontraron diferencias significativas en el comportamiento autista, si bien la severidad del comportamiento agresivo disminuyó y mejoró el sueño. Concluyendo este trabajo que el tratamiento a bajas dosis era efectivo en la reducción de niveles de agresividad y mejora de la calidad del sueño.

2.4. Ziprasidona

En 2002 McDougle *et al.*⁽⁴⁶⁾ publicaron un estudio abierto con 12 sujetos entre 8 y 20 años diagnosticados con autismo (9 de los 12) o PDD-NOS, los cuales recibieron el tratamiento con ziprasidona durante al menos 6 meses. Tras dicho periodo el 50% de los pacientes se consideraron como respondedores al tratamiento, mostrando “mejora” o “mucho mejora” en la escala clínica global (CGI), por lo que el fármaco parece mostrar potencial para la mejora de síntomas de agresividad, agitación y irritabilidad en niños, adolescentes y jóvenes adultos con autismo. El principal efecto adverso observado fue la sedación transitoria, no observándose ganancia de peso significativo en tratamientos a corto plazo.

Un segundo estudio publicado en 2007 por Malone *et al.*⁽⁴⁷⁾ se centró en la seguridad y eficacia de la ziprasidona en adolescentes, especialmente en la problemática del aumento de peso y el incremento del intervalo QT. Para ello realizaron un estudio abierto donde 12 adolescentes (edad media 14,5 años +/-1,8) fueron tratados con ziprasidona. El 75% de los pacientes respondieron a la medicación siendo ésta bien tolerada, no se observó ganancia de peso significativa pero sí un aumento de 14.7 msec del intervalo QT. Dos de los participantes mostraron también reacciones distónicas agudas (tipo de movimiento involuntario caracterizado por la contracción muscular mantenida o breve)⁽⁴⁸⁾.

En una investigación anterior del 2004 llevada a cabo por Cohen *et al.*⁽⁴⁹⁾ se estudió la respuesta al cambio de medicación a ziprasidona en 10 pacientes adultos que anteriormente fueron tratados con otros antipsicóticos atípicos tales como clozapina, risperidona y quetiapina, debido principalmente al aumento de peso excesivo. Después de 6 meses observaron los siguientes resultados: en referencia al comportamiento desadaptativo, los pacientes o no mostraron cambios o mejoraron (7/10), 8 perdieron peso (-5.9 +/- 3.2kg) de entre los cuales 5 redujeron también el nivel total de colesterol y 3 de los 5 rebajaron también los niveles de triglicéridos. Por lo que concluyeron que en adultos con autismo, el cambio a ziprasidona desde otros antipsicóticos atípicos parecía tener potencial en la mejora del comportamiento, sin comprometer otros indicadores de salud tales como el peso corporal y niveles de triglicéridos y colesterol.

2.5. Olanzapina

Hasta la fecha se han realizado 4 estudios abiertos en el empleo de la olanzapina en el tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo:

El primero publicado en 1999 por Potenza *et al.*⁽⁵⁰⁾, estudió la respuesta durante 12 semanas de niños, adolescentes y adultos (5-42 años) con autismo (N = 5) u otro trastorno generalizado del desarrollo (PDDs) (N = 3) al tratamiento con olanzapina. Siete de los ocho pacientes completaron el estudio y de ellos, seis respondieron al tratamiento. Mostrando “mejoría” o “mucho mejoría” en base a la CGI en diferentes áreas sintomáticas del autismo (hiperactividad, aptitudes sociales, reacciones afectivas, respuestas sensoriales, uso del lenguaje, disminución de autolesiones, agresividad, irritabilidad o ira, ansiedad y depresión). Sin embargo, no mostraron mejoría en el comportamiento repetitivo. El fármaco fue bien tolerado, pero se reportó un aumento del apetito y del peso significativo en seis pacientes (+8.4 kg) y somnolencia en tres. No observaron reacciones adversas neurológicas (reacciones extrapiramidales).

Malone *et al.*⁽⁵¹⁾ publicaron en 2001 un ensayo abierto en que estudiaron la respuesta de 12 niños (edad media: 7.8 años) con autismo, para ello separaron en dos grupos de manera aleatoria recibiendo uno haloperidol (antipsicótico típico) y el otro olanzapina. Tras seis semanas de tratamiento ambos grupos redujeron sus síntomas. Dentro del grupo tratado con olanzapina, 5 de los 6 sujetos (83%) respondieron a la medicación, mientras que en el grupo tratado con haloperidol respondieron 3 (50%). El principal efecto adverso fue la ganancia de peso, que fue mayor en el grupo tratado con olanzapina (media de 4.1kg) que en el de haloperidol (1.5 kg).

En 2002, Kemner *et al.*⁽⁵²⁾ publicaron el ensayo abierto con mayor número de sujetos en estudio. En este caso participaron 25 niños (entre 6 y 16 años) con diagnóstico de autismo o PDD-NOS. Si bien de los 23 niños que completaron el estudio mostraron mejora en 3 sub-escalas de la lista ABC: irritabilidad, hiperactividad y discurso excesivo, solo 3 sujetos (12%) respondieron a la medicación según el criterio CGI. En comparación con los dos estudios anteriores, la tasa de respuesta fue muchísimo menor. La razón de esta disminución no es clara, pero podría deberse al nivel de severidad de los síntomas al inicio del estudio. En este último la puntuación inicial según la escala ABC era de 11, mientras que en los dos anteriores es de 20 y 26 respectivamente, por lo que el margen de mejora en este último ensayo era menor⁽¹⁸⁾.

Por último, en el año 2008 Fido y Al-Saad⁽⁵³⁾ estudiaron la eficacia y seguridad de la olanzapina en el tratamiento de 40 niños de 2 a 14 años con autismo asociado a problemas de comportamiento disruptivo. Tras 13 semanas de tratamiento, 12 de los 40 pacientes se consideraron respondedores al tratamiento (30%) según las puntuaciones e la CGI. Se observó una reducción significativa de la puntuación en la sub-escala ABC de irritabilidad, falta de energía o entusiasmo, comportamiento estereotipado, hiperactividad y discurso inapropiado. La corta duración del tratamiento limita las conclusiones que se pueden obtener sobre la seguridad del fármaco, los pacientes reportan leve somnolencia cuando se inició el tratamiento, pero dichos efectos adversos fueron transitorios y no se presentaban al final del tratamiento.

Hay un pequeño ensayo controlado por placebo sobre el empleo de la olanzapina en PDDs, en el que 11 sujetos se les asigna aleatoriamente olanzapina o placebo durante 8 semanas. 3 de los 6 (50%) pacientes que recibieron olanzapina respondieron al tratamiento según el criterio CGI, frente al 20% del tratado con placebo. La ganancia de peso fue de 3.4 +/- 2.2kg frente al 0.7 +/- 0.7 del placebo⁽⁵⁴⁾.

Los estudios concluyen que la olanzapina parece prometedora en el tratamiento del autismo, pero que sería necesario realizar un estudio a largo plazo y controlados por placebo para confirmarlo^(50,51).

De esta forma queda probada la eficacia de los antipsicóticos atípicos en la reducción de síntomas del autismo tales como la hiperactividad, agresividad, comportamiento abusivo (autolesiones), berrinches, irritabilidad, retraimiento social y comportamientos estereotipados.

En relación a la **seguridad de los fármacos**, los pacientes en tratamiento con estos fármacos muestran una alta incidencia de efectos adversos, en un meta-análisis publicado en el año 2019 concluyó que el riesgo de sufrirlos era un 22% mayor que los grupos tratados con placebo. Los efectos adversos más frecuentes son aquellos que involucran al sistema nervioso central, así como el aumento de peso y la hiperprolactinemia⁽⁵⁵⁾.

El efecto adverso más reportado, dentro de los que afectan al sistema nervioso central, es el aumento de apetito, seguido de sedación^(35,50) somnolencia^(34,39,56) y dolor de cabeza. También se han reportado síntomas extrapiramidales^(40,43,47,56). Por otro lado, el más significativo ha sido el concerniente al aumento de peso^(33-36,40,43,46,50,51,54,56), ya que implica un riesgo asociado a medio y largo plazo con otros problemas de salud tales como obesidad, diabetes mellitus e hiperlipidemia. La clozapina y olanzapina son los fármacos asociados a la ganancia de peso de

forma más significativa, la risperidona y la quetiapina tienen un riesgo moderado y el riesgo más bajo corresponde a la ziprasidona y aripiprazol⁽⁵⁷⁾. En cuanto al manejo farmacológico se propone que en aquellos pacientes que sufran esta complicación, se evalué el cambio de antipsicóticos como clozapina y olanzapina a otros con menor efecto sobre el peso y alteraciones metabólicas, recomendándose preferentemente ziprasidona y aripiprazol⁽⁵⁸⁾.

Por último, si bien los pacientes no mostraron síntomas característicos de la hiperprolactinemia (por ejemplo: ginecomastia y galactorrea) el aumento de prolactina en sangre fue significativo en un paciente en tratamiento con risperidona⁽³⁵⁾. Con este antecedente, se planteó un ensayo (multicéntrico, a doble ciego y controlado por placebo) para evaluar el efecto a corto y largo plazo del tratamiento con risperidona en los niveles de prolactina en niños con autismo. Para ello la RUPP suministró risperidona durante ocho semanas y midió los niveles de prolactina en suero de 101 sujetos al inicio del ensayo y al final del tratamiento. Posteriormente, 63 sujetos participaron en la fase de seguimiento, la cual duró cuatro meses de tratamiento abierto y se tomaron muestras al inicio de la fase, en la semana ocho y en los meses 6 y 22. A las ocho semanas de tratamiento con risperidona los niveles de prolactina aumentaron por cuatro respecto al inicio, pero disminuyó a los 6 y 18 meses de finalizar el tratamiento⁽⁵⁹⁾. Pese a ello, ninguno de los sujetos presentó efectos adversos o cambios físicos asociados a la hiperprolactinemia. Esto puede deberse a la selección de la muestra, ya que fueron mayormente sujetos masculinos pre-puberales (82 de los 101 sujetos, con una media de edad de 8.8 +/-2.7 años). Este tipo de sujetos son menos susceptibles de experimentar reacciones adversas que mujeres post-puberales⁽¹⁸⁾.

3. Antiepilépticos

Los fármacos antiepilépticos están diseñados para modificar la excitabilidad neuronal responsable de las crisis epilépticas, para ello actúan sobre los canales iónicos con el fin de favorecer la inhibición sobre la excitación y así evitar o prevenir las crisis⁽¹⁵⁾. Los antiepilépticos investigados para su uso en autismo son aquellos que presentan propiedades estabilizadoras del ánimo como tratamiento potencial de la conducta disruptiva en TEAs, así como en la mejora del lenguaje. El valproato sódico es el más extensamente investigado dentro de los fármacos de ésta clase⁽⁶⁰⁾.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Hollander *et al.* en el 2001⁽⁶¹⁾ se estudió la respuesta de 14 pacientes, 10 de los cuales (71%) fueron clasificados como respondedores al tratamiento. El fármaco fue bien tolerado y observaron mejoría en síntomas centrales del autismo, así como otros síntomas asociados como el desequilibrio emocional, impulsividad y comportamiento agresivo. En un estudio publicado en 2005 por Hellings *et al.*⁽⁶²⁾ (randomizado, doble ciego y controlado por placebo), sometieron a estudio a 30 sujetos de entre 6 y 20 años. Tras ocho semanas de tratamiento no observaron diferencia significativa entre el grupo tratado por placebo y el que recibió valproato sódico. Además, en referencia a los efectos adversos, observaron un aumento del apetito y erupciones cutáneas, teniendo que abandonar el estudio un paciente debido a esto último. En 2010 se publicó otro estudio llevado a cabo por Hollander *et al.*⁽⁶³⁾ randomizado, de doble ciego y controlado por placebo, en este caso fueron 55 sujetos de una edad media de 9.46 años (+/- 2.46). Tras las doce semanas que duró el tratamiento alrededor del 62.5% del grupo tratado con valproato fue considerado como respondedor al tratamiento, frente al 9% del grupo placebo. Observaron una mejoría significativa en la irritabilidad, concretamente se redujo en un 34.1% en la puntuación inicial de la sub-escala ABC-irritabilidad, frente al 12.8% del placebo.

Sin embargo, las muestras de población pequeñas, así como su heterogeneidad, impidieron extraer conclusiones definitivas sobre el uso del valproato sódico en el tratamiento de la

irritabilidad. Por otro lado, hay que tener en cuenta el potencial teratogénico del valproato sódico, por lo que hay que tener cuidado en el caso de prescribirse en mujeres en edad fértil.

Otro anticonvulsivante estudiado para su uso en esta población es la lamotrigina, fármaco que actúa bloqueando la conductancia de los canales de sodio; inhibe la despolarización de la membrana pre-sináptica en el receptor de glutámico e inhibe la liberación del mismo⁽¹⁵⁾. En un ensayo (randomizado, de doble ciego y controlado por placebo) publicado en 2001 por Belsito *et al.*⁽⁶⁴⁾, estudiaron la respuesta a lamotrigina en 28 niños (de entre 3 y 11 años) durante cuatro semanas. No observaron diferencia significativa entre ambos grupos en ninguno de las sub-escalas ABC ni en otros parámetros de estudio.

El levitaceram ha sido estudiado en dos muestras pequeñas de niños con TEA en un par de estudios, con resultados contradictorios^(65,66). En referencia a la oxacarbamacepina, hay indicios sobre su uso en comportamiento disruptivo severo en población con TEAs, pero los estudios publicados se limitan a una serie de casos retrospectivos de 30 jóvenes y un informe de caso de 3 pacientes^(67,68).

En general, las ratios de respuesta para el tratamiento de comportamiento disruptivo con anticonvulsivantes son menores que con los dos antipsicóticos atípicos más estudiados: risperidona y aripiprazol. Sin embargo, los anticonvulsivantes deben ser considerados en ciertos casos, como aquellos en los que se observe una baja respuesta o tolerabilidad al tratamiento con antipsicóticos o en el caso en que el paciente sufra también trastornos convulsivos⁽⁶⁰⁾.

4. Estabilizadores del ánimo

Los niños y adolescentes con TEA pueden presentar síntomas propios de trastornos del ánimo, tales como: estado de ánimo elevado o euforia, manía, paranoia, disminución de la necesidad de dormir o hipersexualidad, que puede o no ir acompañado de irritabilidad⁽²²⁾.

El fármaco más representativo de este grupo es el litio, del cual aun no conociéndose con exactitud su mecanismo de acción, su uso como estabilizador del ánimo está muy extendido y son muchos los ensayos publicados en su uso en población adulta^(15,69). La exclusión sistemática de personas con SA de los ensayos clínicos limitan la evidencia científica sobre su uso en estos pacientes⁽⁷⁰⁾.

Kerbeshian *et al.*⁽⁷¹⁾ publicaron en 1987 acerca de una respuesta positiva al tratamiento con litio en dos niños con TEA de cuatro años de edad. Ambos niños presentaban extrema hiperactividad, que no respondía al tratamiento con fármacos estimulantes, y que se manifestaba acompañada de síntomas cíclicos del estado del ánimo como la risa sostenida, irritabilidad o vértigo. En ambos participantes había antecedentes familiares de trastorno bipolar. Otro reporte de caso, publicado en ese mismo año por Steingard y Biederman⁽⁷²⁾, describen a dos sujetos de 7 y 20 años, cuyos síntomas incluyen: agitación, comportamiento auto-lesivo, agresividad y reducción de la necesidad de dormir. Ambos pacientes respondieron al tratamiento con litio.

Siegel *et al.*⁽⁷³⁾ publicaron en 2014 un ensayo retrospectivo en el que incluyeron a 30 niños con TEAs que presentaban los síntomas propios de los trastornos de ánimo, descritos anteriormente, con el objetivo de comprobar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento con litio. El 43% de los niños que recibieron el tratamiento con litio mejoraron la puntuación de la sub-escala CGI de irritabilidad. Algunos pacientes recibían tratamiento para el control de trastornos del ánimo. Un 71% de estos pacientes mejoraron tras el tratamiento con litio. En referencia a los efectos adversos, casi la mitad de los niños y adolescentes (47%) sufrieron al menos uno; el más común fueron los vómitos (13%), seguidos de temblores (10%), fatiga (10%), irritabilidad (7%) o enuresis (7%). Los pacientes que refirieron mejoría tras el tratamiento de litio fueron

aquellos que sufrían manía o estado de ánimo elevado. La muestra de individuos fue considerada como no respondedora a la terapia con antipsicóticos atípicos. Si bien este estudio preliminar muestra que el litio podría ser una opción de tratamiento para niños con TEA que sufren síntomas característicos de trastornos del ánimo, especialmente aquellos como la manía, euforia o estado del ánimo elevado, son necesarios más ensayos para confirmar estas conclusiones.

Una revisión retrospectiva sobre la utilidad del litio como estabilizante del ánimo en niños y adultos con TEA publicado este año 2020 por Mintz y Hollenberg⁽⁷⁴⁾, concluyeron que el carbonato de litio es una alternativa viable, eficaz y bien tolerada a varios neurolépticos y otros medicamentos psicotrópicos para su uso como estabilizador del estado del ánimo en pacientes con TEA. Observaron que el 73.7% (N = 14) de los pacientes con TEA experimentaron mejoría en la escala CGI y aquellos que presentaban comorbilidad con TDAH mostraron una respuesta predictiva más eficaz.

5. Antidepresivos: SSRIs

El uso de este tipo de fármacos en niños y adolescentes ha sido restringido desde que el Comité de Seguridad de Medicamentos (Gran Bretaña) como la FDA (EEUU) advirtieran de su seguridad en 2003 y 2004 respectivamente, por el incremento de riesgo de comportamientos relacionados con el suicidio asociados a estos medicamentos^(75,76). Su empleo queda restringido al tratamiento de depresión mayor y, en función de la edad del niño-adolescente, se prescriben unos u otros fármacos. La fluoxetina es el fármaco que más experiencia clínica acumula, por lo que es el que más se utiliza para esta indicación.

En un estudio publicado en 2013 por Williams *et al.*⁽⁷⁷⁾ recogieron datos y resultados de un total de nueve ensayos aleatorios controlados por placebo en los que en total se incluyen 320 pacientes del espectro autista. Se evaluaron cuatro SSRI: fluoxetina (tres estudios), fluvoxamina (dos estudios), fenfluramina (dos estudios) y citalopram (dos estudios). Los autores concluyeron que no había suficiente evidencia del efecto de los SSRIs en niños, por lo que el riesgo del tratamiento era mayor que el beneficio. Respecto al uso en adultos advirtieron de la evidencia limitada debido a la pequeña población en estudio, por lo que había riesgo de sesgo, de tal forma que los resultados positivos obtenidos del tratamiento con fluoxetina y fluvoxamina en la mejora del comportamiento obsesivo-compulsivo no serían concluyentes.

Un estudio más reciente, de 2019, publicado por Reddihough *et al.*⁽⁷⁸⁾ buscaron determinar la eficacia de la fluoxetina en la reducción de la frecuencia y severidad de comportamientos obsesivos compulsivos en TEAs. Para ello 146 individuos (109 de los cuales completan el ensayo), participaron en un ensayo controlado por placebo (ensayo multicéntrico y randomizado) durante siete años. Si bien en los resultados iniciales se reflejó una mejora en el comportamiento obsesivo compulsivo tras 16 semanas (empleo escala ABC), tras realizar los análisis estadísticos secundarios no se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado con fluoxetina y el placebo.

Por tanto, el empleo de estos fármacos podría justificarse en aquellos casos en los que coexistan trastornos obsesivos-compulsivos, depresión y/o ansiedad con el autismo, haciendo siempre una evaluación caso a caso.

CONCLUSIONES

La heterogeneidad de espectro hace especialmente complicado el desarrollo de guías clínicas que ayuden a determinar qué individuos podrían beneficiarse de las terapias disponibles.

No existe en la actualidad tratamiento específico para el síndrome de Asperger, sino que el tratamiento principal consiste en terapia conductual.

El tratamiento se emplea como complemento en la intervención conductual o para el tratamiento de síntomas o comportamientos específicos.

La farmacoterapia disponible hasta el momento para el tratamiento del síndrome de Asperger incluye fármacos psicoestimulantes como el metilfenidato y antipsicóticos como la risperidona.

El valproato sódico parece ser eficaz en el tratamiento de la irritabilidad.

El levitacem y la oxacarbamepina pueden ser fármacos de segunda elección en aquellas personas que no responden al tratamiento o no lo toleran, o si sufren trastornos convulsivos.

Las sales de litio quizás sean eficaces en el espectro del trastorno con síntomas característicos del trastorno del ánimo, especialmente manía.

Por último el empleo de antidepresivos queda restringido a pacientes con trastornos comorbidos de depresión, ansiedad y/o TOC, ya que no han demostrado ser eficaces sobre los síntomas propios del síndrome.

La vigilancia del sujeto es esencial en el empleo de todos estos fármacos, debido a alta incidencia de efectos adversos.

1 BIBLIOGRAFÍA

1. Causas del Asperger y epidemiología [Internet]. [citado 19 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.asperger.es/asperger_origen_epidemiologia.html
2. Francesca Happé. Why fold Asperger syndrome into autism spectrum disorder in the DSM-5? [Internet]. Spectrum | Autism Research News. 2011 [citado 19 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.spectrumnews.org>
3. Mahjouri S, Lord CE. What the DSM-5 portends for research, diagnosis, and treatment of autism spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep.* diciembre de 2012;14(6):739-47.
4. Málaga I, Lago RB, Hedrera-Fernández A, Álvarez-Álvarez N, Oreña-Ansonera VA, Baeza-Velasco M. Prevalencia de los trastornos del espectro autista en niños en Estados Unidos, Europa y España: Coincidencias y discrepancias. 2019;6.
5. Marín FA, Esteban YA, Iturralde SM. Prevalencia de los trastornos del espectro autista: revisión de datos. *Siglo Cero.* 1 de octubre de 2016;47(4):7-26.
6. Abdallah MW, Greaves-Lord K, Grove J, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen EL. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorders: findings from a Danish Historic Birth Cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* diciembre de 2011;20(11-12):599-601.
7. Tarazi FI, Sahli ZT, Pleskow J, Mousa SA. Asperger's syndrome: diagnosis, comorbidity and therapy. *Expert Rev Neurother.* marzo de 2015;15(3):281-93.
8. Trastornos relacionados [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.asperger.es/trastornos_relacionados.html
9. Miranda Casas A, Baixauli Fortea I, Colomer Diago C, Roselló Miranda B. Autismo y trastorno por déficit de atención/hiperactividad: convergencias y divergencias en el funcionamiento ejecutivo y la teoría de la mente. *Rev Neurol.* 2013;57(S01):177.
10. FICHA TECNICA METILFENIDATO TECNIGEN 36 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG [Internet]. [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>
11. Metilfenidato [Internet]. Vademecum. [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-metilfenidato-n06ba04>

12. Abordaje de las comorbilidades en el Trastorno del Espectro Autista (TEA) [Internet]. [citado 14 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://psiquiatria.com/bibliopsiquis/abordaje-de-las-comorbilidades-en-el-trastorno-del-espectro-autista-tea>
13. DSM-5. Manual de Diagnóstico Diferencial [Internet]. [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/es/eureka-covid19>
14. Stewart ME, Barnard L, Pearson J, Hasan R, O'Brien G. Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: A review. *Autism*. enero de 2006;10(1):103-16.
15. Velazquez. Farmacología Básica y Clínica [Internet]. [citado 31 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/es/eureka-covid19>
16. Pérez DV. Perfil de riesgo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). :9.
17. Carlos Gómez-Restrepo, Guillermo Hernández Bayona, Martha Isabel Jordán-Quintero, Alejandro Rojas-Urrego, Hernán Santacruz Oleas, José Miguel Uribe-Restrepo. *Psiquiatría Clínica* [Internet]. 4ª edición. Editorial Médica Panamericana; 2018 [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/es/eureka-covid19>
18. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest*. 2 de enero de 2008;118(1):6-14.
19. Portal esquizofrenia 24h: información útil para pacientes y familiares | Esquizofrenia24x7 [Internet]. [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esquizofrenia24x7.com/>
20. Ceruelo Bermejo J, García Rodicio S. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC - Form Médica Contin En Aten Primaria*. diciembre de 2007;14(10):637-47.
21. Rojas G P, Poblete A C, Orellana G X, Rouliez A K, Liberman G C. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. *Rev Médica Chile*. enero de 2009;137(1):106-14.
22. Canitano R. Mood Stabilizers in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Clin Neuropharmacol*. octubre de 2015;38(5):177-82.
23. Denckla MB. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Comorbidity: A Case for "Pure" Tourette Syndrome? *J Child Neurol*. agosto de 2006;21(8):701-3.
24. Lombroso PJ, Scahill L. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Dev*. abril de 2008;30(4):231-7.
25. Síndrome de Tourette: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. [citado 19 de mayo de 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/sindrome_de_tourette.htm
26. Andrés Perpiñá S, Lázaro García L, Canalda Salhi G, Boget Lluçà T. Aspectos neuropsicológicos del trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev Neurol*. 2002;35(10):959.
27. Randomized, Controlled, Crossover Trial of Methylphenidate in Pervasive Developmental Disorders With Hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*. 1 de noviembre de 2005;62(11):1266-74.
28. Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M, et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. febrero de 2001;40(2):180-7.
29. Davis NO, Kollins SH. Treatment for Co-Occurring Attention Deficit/Hyperactivity

- Disorder and Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics*. julio de 2012;9(3):518-30.
30. Santosh PJ, Baird G, Pityaratstian N, Tavaré E, Gringras P. Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev*. septiembre de 2006;32(5):575-83.
 31. Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, Lee LS-Y, Aman MG, McDougle CJ, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Autism Dev Disord*. marzo de 2009;39(3):395-404.
 32. 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*. julio de 1998;55(7):633-41.
 33. 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*. 1 de agosto de 2002;347(5):314-21.
 34. Shea S. Risperidone in the Treatment of Disruptive Behavioral Symptoms in Children With Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders. *PEDIATRICS*. 1 de noviembre de 2004;114(5):e634-41.
 35. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, et al. Risperidone in Preschool Children with Autistic Spectrum Disorders: An Investigation of Safety and Efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1 de octubre de 2006;16(5):575-87.
 36. Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, Hollway JA, McCracken J, McDougle CJ, et al. 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*. agosto de 2015;25(6):482-93.
 37. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. junio de 2006;21(6):450-5.
 38. Ficha Técnica Aripiprazol cinsa [Internet]. [citado 5 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79316/79316_ft.pdf
 39. Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(3):455-63.
 40. Stigler KA, Diener JT, Kohn AE, Li L, Erickson CA, Posey DJ, et al. Aripiprazole in pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder: a 14-week, prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. junio de 2009;19(3):265-74.
 41. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. 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;48(5):796-806.
 42. Research C for DE and. La FDA advierte de nuevos problemas de control de impulsos en relación con el medicamento para tratar la salud mental aripiprazol (Abilify, Abilify Maintena, Aristada). FDA [Internet]. 2 de septiembre de 2019 [citado 5 de junio de 2020]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>
 43. 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(2):99-107.
44. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, O’Riordan MA, Reed MD, Demeter C, et al. Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(2):287-94.
45. Golubchik P, Sever J, Weizman A. Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: open-label trial. *Clin Neuropharmacol.* diciembre de 2011;34(6):216-9.
46. McDougale CJ, Kem DL, Posey DJ. Case Series: Use of Ziprasidone for Maladaptive Symptoms in Youths With Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1 de agosto de 2002;41(8):921-7.
47. Malone RP, Delaney MA, Hyman SB, Cater JR. Ziprasidone in adolescents with autism: an open-label pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* diciembre de 2007;17(6):779-90.
48. Reacción distónica aguda a neurolépticos atípicos y otros fármacos no neurolépticos. *Farm Hosp.* 1 de marzo de 2000;24(2):111-3.
49. Cohen SA, Fitzgerald BJ, Khan SRF, Khan A. The effect of a switch to ziprasidone in an adult population with autistic disorder: chart review of naturalistic, open-label treatment. *J Clin Psychiatry.* enero de 2004;65(1):110-3.
50. Potenza MN, Holmes JP, Kanesh SJ, McDougale CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* febrero de 1999;19(1):37-44.
51. 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.* agosto de 2001;40(8):887-94.
52. Kemner C, Willemsen-Swinkels SHN, de Jonge M, Tuynman-Qua H, van Engeland H. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol.* octubre de 2002;22(5):455-60.
53. Fido A, Al-Saad S. Olanzapine in the treatment of behavioral problems associated with autism: an open-label trial in Kuwait. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2008;17(5):415-8.
54. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* octubre de 2006;16(5):541-8.
55. Alfageh BH, Wang Z, Mongkhon P, Besag FMC, Alhawassi TM, Brauer R, et al. Safety and Tolerability of Antipsychotic Medication in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatr Drugs.* junio de 2019;21(3):153-67.
56. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in Children With Autism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study: *J Child Neurol* [Internet]. 2 de julio de 2016 [citado 4 de junio de 2020]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08830738060210060801>
57. Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ, McDougale CJ. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents: prevalence, clinical relevance, and

- management. *Paediatr Drugs*. 2004;6(1):33-44.
58. Weiden et al. Reducing the Burden of Side Effects During Long-Term Antipsychotic Therapy: The Role of “Switching” Medications. *J Clin Psychiatry*. :11.
59. Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, McDougle CJ, Aman MG, Tierney E, et al. Effects of Short- and Long-Term Risperidone Treatment on Prolactin Levels in Children with Autism. *Biol Psychiatry*. 15 de febrero de 2007;61(4):545-50.
60. Accordino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2 de mayo de 2016;17(7):937-52.
61. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. julio de 2001;62(7):530-4.
62. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarccone JR, Reese RM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. agosto de 2005;15(4):682-92.
63. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. marzo de 2010;35(4):990-8.
64. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. abril de 2001;31(2):175-81.
65. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E, et al. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. noviembre de 2006;21(6):363-7.
66. Rugino TA, Samsock TC. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. agosto de 2002;23(4):225-30.
67. Kapetanovic S. Oxcarbazepine in youths with autistic disorder and significant disruptive behaviors. *Am J Psychiatry*. mayo de 2007;164(5):832-3.
68. Douglas JF, Sanders KB, Benneyworth MH, Smith JL, Dejean VM, McGrew SG, et al. Brief report: retrospective case series of oxcarbazepine for irritability/agitation symptoms in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. mayo de 2013;43(5):1243-7.
69. Stahl Online [Internet]. [citado 11 de junio de 2020]. Disponible en: https://sthalonline.cambridge.org/essential_4th_chapter.jsf?page=chapter8_introduction.htm&name=Chapter%208&title=Definition%20of%20a%20mood%20stabilizer:%20a%20%20labile%20label#c02598-8-1
70. Gutkovich ZA, Carlson GA, Carlson HE, Coffey B, Wieland N. Asperger’s Disorder and Co-Morbid Bipolar Disorder: Diagnostic and Treatment Challenges. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. abril de 2007;17(2):247-56.
71. Kerbeshian J, Burd L, Fisher W. Lithium carbonate in the treatment of two patients with infantile autism and atypical bipolar symptomatology. *J Clin Psychopharmacol*. diciembre de 1987;7(6):401-5.
72. Steingard R, Biederman J. Lithium responsive manic-like symptoms in two individuals with

- autism and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. noviembre de 1987;26(6):932-5.
73. Siegel M, Beresford CA, Bunker M, Verdi M, Vishnevetsky D, Karlsson C, et al. Preliminary Investigation of Lithium for Mood Disorder Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 5 de agosto de 2014;24(7):399-402.
 74. Mintz M, Hollenberg E. Revisiting Lithium: Utility for Behavioral Stabilization in Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorder. *Psychopharmacol Bull*. 20 de 2019;49(2):28-40.
 75. Nemeroff CB, Kalali A, Keller MB, Charney DS, Lenderts SE, Cascade EF, et al. Impact of Publicity Concerning Pediatric Suicidality Data on Physician Practice Patterns in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1 de abril de 2007;64(4):466-72.
 76. Murray ML, Wong ICK, Thompson M. Do selective serotonin reuptake inhibitors cause suicide? *BMJ*. 14 de mayo de 2005;330(7500):1151.
 77. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 20 de agosto de 2013 [citado 9 de junio de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004677.pub3>
 78. Reddihough DS, Marraffa C, Mouti A, O'Sullivan M, Lee KJ, Orsini F, et al. Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 22 de 2019;322(16):1561-9.