

AUTISMO. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

VÍCTOR RUGGIERI

Fundación Garrahan, Comité Científico. Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Victor Ruggieri. Conesa 1925, Buenos Aires - Argentina . CP: 1428 - CABA

E-mail: victorruggieri@gmail.com

Resumen

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por déficits en la cognición social y la comunicación, intereses restringidos y conductas estereotipadas. Frecuentemente asociado a disfunciones sensoriales, otros trastornos del neurodesarrollo, trastornos neuropsiquiátricos, epilepsia y/o trastornos de sueño.

Esta condición acompañará a las personas a lo largo de toda la vida, lo cual generará diversas necesidades de apoyo y tratamientos.

Si bien no existen fármacos que modifiquen los síntomas nucleares del autismo diversos medicamentos han demostrado su utilidad en condiciones asociadas.

Los antipsicóticos atípicos para la hiperactividad, la impulsividad, la agitación, las crisis de auto o heteroagresión.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina, para disminuir la ansiedad, los síntomas obsesivo-compulsivos y la irritabilidad/agitación.

Los estimulantes y la atomoxetina utilizados para la hiperactividad, la falta de atención y la impulsividad. La clonidina y la guanfacina muestran cierta eficacia sobre la hiperactividad y las conductas estereotipadas.

La buspirona se ha utilizado para los comportamientos restrictivos y la ansiedad.

Existen medicamentos en fase de investigación como la oxitocina, la vasopresina e incluso algunos desarrollados para entidades específicas relacionadas con el autismo como arbaclofeno en Frágil X y la Trofinetida que acaba ser aprobada para su uso en el síndrome de Rett.

En la medida que se identifiquen entidades específicas y su fisiopatología es probable que se desarrollen tratamientos a la medida para cada entidad asociada con autismo.

Palabras clave: autismo; comorbilidades; arbaclofeno; oxitocina; trofenitida

Abstract

Autism. Pharmacological treatment

Autism is a neurodevelopmental disorder characterized by deficits in social cognition and communication, restricted interests, and stereotyped behaviors. Frequently associated with sensory dysfunction, other neurodevelopmental disorders, neuropsychiatric disorders, epilepsy and/or sleep disorders. This condition will accompany people throughout their lives, which will generate various support and treatment needs. Although there are no drugs that modify the core symptoms of autism, various drugs have shown their usefulness in associated conditions. Atypical antipsychotics for hyperactivity, impulsivity, agitation, auto or heteroaggression crises. Serotonin reuptake inhibitors, to decrease anxiety, obsessive-compulsive symptoms, and irritability/agitation. Stimulants and atomoxetine used for hyperactivity, inattention, and impulsivity. Clonidine and guanfacine show some efficacy on hyperactivity and stereotyped behaviors. Buspirone has been used for restrictive behaviors and anxiety. There are drugs in the

research phase such as oxytocin, vasopressin and even some developed for specific entities related to autism such as arbaclofen in Fragile X and Trofinetide that has just been approved for use in Rett syndrome. As specific entities and their pathophysiology are identified, it is likely that tailored treatments will be developed for each entity associated with autism.

Key words: autism; comorbidities; arbaclofen; oxytocin; trophenitide

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo de base neurobiológica caracterizado por déficits en la cognición social y la comunicación, intereses restringidos y conductas estereotipadas¹. Muchas veces está asociado a disfunciones sensoriales, otros trastornos del neurodesarrollo, trastornos neuropsiquiátricos, epilepsia y/o trastornos de sueño.

Esta condición acompañará a las personas a lo largo de toda la vida, con variaciones en su evolución, lo cual generará diversas necesidades de apoyo y tratamientos.

Si bien no existen fármacos que modifiquen los síntomas nucleares del autismo sí contamos con medicamentos que han demostrado su utilidad en comorbilidades frecuentemente asociadas².

Principios básicos:

¿Cuándo y en que situaciones sugerimos utilizar psicofármacos en personas con TEA?

En general el propósito será mejorar las conductas indeseables, facilitar la intervención terapéutica, optimizar la integración social y lograr una mejor calidad de vida de la persona afectada y su entorno.

Ante la decisión de utilizar un psicofármaco, debemos expresar a la familia que no conocemos el déficit bioquímico que produce el autismo, por lo cual no tenemos una droga que lo "cure" o cambie aspectos de la cognición social de la persona.

Es fundamental explicitar claramente nuestro objetivo a quién la recibirá (en la medida de sus posibilidades de comprensión), a su familia o cuidadores y al equipo de intervención, consensuando todo en forma interdisciplinaria. Además, debemos expresar claramente los efectos colaterales indeseables posibles y la necesidad de monitorear la respuesta.

Incluso pueden utilizarse escalas para determinar el grado de severidad de conductas o problemas a modificar, identificar efectos colaterales y monitorear la respuesta y la evolución^{2,3}.

Análisis de los medicamentos

A continuación, analizaré algunas de las drogas clasificándolas en:

1. Drogas utilizadas en relación a los síntomas por mejorar
2. Medicamentos en fase de investigación
3. Medicamentos orientados a entidades específicas

1. Drogas utilizadas en relación a los síntomas por mejorar

Agresividad, irritabilidad y autoinjurias

Todas estas conductas comprometen la calidad de vida de las personas con autismo y su mejoría es fundamental.

Risperidona:

Es un neuroléptico antidopaminérgico, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el tratamiento de la irritabilidad, conductas disruptivas, berrinches, auto o heteroagresiones y cambios bruscos de humor en niños y adolescentes entre 5 y 16 años. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día (RUPP, 2005b)⁴.

Efectos colaterales e indeseables: Aumento de peso, sedación, inestabilidad, visión borrosa, constipación, enuresis, retención urinaria, salivación, fatiga, hiperglucemia, alargamiento del tiempo de conducción cardíaco del intervalo QT y disquinesia tardía, entre otros.

Es importante medir el intervalo QT previo a la administración, pues si el paciente tiene un QT prolongado o padece síndrome de Timothy –entidad genética que asocia compromiso cognitivo, autismo y QT prolongado– podría generar un síncope con compromiso serio de la vida².

El síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por fiebre y rigidez muscular) es una complicación poco frecuente pero grave, debemos informar a familiares y cuidadores de sus características.

Aripiprazol

Fue aprobado por la FDA, en niños y adolescentes (6 a 17 años) con autismo y trastornos de la conducta severos.

Todas las dosis de aripiprazol (5, 10 o 15 mg/día) se asociaron con una mejoría significativa en comparación con el placebo⁵. También puede ser eficaz en la hiperactividad y las conductas estereotipadas.

Efectos colaterales y controles: similares a la risperidona, aunque menos severos.

Otros antipsicóticos atípicos utilizados (no aprobados para ello por la FDA) la olanzapina y ziprasidona, no dieron resultados convincentes y la Quetiapina no ha demostrado utilidad².

Otras drogas

La *clonidina*: mejoró conductas disruptivas, el *valproato de sodio*: mejoró síntomas de agresividad, la *Bupirona* (ansiolítico no diasepóxido) mejoró la irritabilidad como coadyuvante de la risperidona.

La *naltrexona* (antagonista del receptor opioide de la cual está contraindicada en Estados Unidos)².

La *ketamina* intranasal no demostró utilidad en crisis de agitación y agresividad⁶.

Trastorno de atención e hiperactividad

Hasta un 78% de los niños con autismo cumplen criterios para TDA/H lo cual empeora las dificultades clínicas y adaptativas⁷.

Metilfenidato:

Bloqueante de la dopamina y de la noradrenalina, es una de las drogas más prescritas en autismo, aunque los trabajos difieren en cuanto a su efectividad.

Entre 5 y 13 años con dosis menores a las recomendadas habitualmente (máximo 0,5 mg/kg/día)² mejoró la impulsividad e hiperactividad. El efecto adverso más reportado fue la hiperactividad, y el 18% debió suspender la medicación².

Atomoxetina:

Es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina. Se ha reportado mejoría en la hiperactividad en un grupo de dieciséis niños de 5 a 15 años a dosis de hasta 1,5 mg/kg/día, no excediendo los 100 mg/día².

La posibilidad de ideación suicida se debe tener en cuenta en especial en jóvenes con autismo.

Antipsicóticos atípicos: tanto la risperidona como el aripiprazol redujeron la hiperactividad en niños evaluados con la escala ABC-H⁸.

Guanfacina es un estimulante de los receptores adrenérgicos alfa2A, la presentación de liberación prolongada fue segura y eficaz para reducir la hiperactividad, la impulsividad y la distracción en niños con autismo en un estudio aleatorizado.

Conductas restrictivas (CR)

Las CR podemos clasificarlas como primitivas (movimientos repetitivos, balanceo, aleteos) y complejas o de mayor nivel (los rituales, la insistencia en la invarianza).

Antipsicóticos atípicos: la risperidona y el aripiprazol demostraron mayor eficacia que el placebo⁸.

Inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS): Teniendo en cuenta los reportes sobre disfunciones serotoninérgicas en autismo, es que se ha propuesto su utilización en las CR.

No obstante, los efectos del citalopram fueron cointardictorios².

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño tienen mayor prevalencia en el autismo.

Pudiendo presentarse con insomnio, aumento de la latencia del sueño o sueño fragmentado (con múltiples despertares nocturnos).

Ante la referencia de problemas de sueño, descartados factores ambientales pueden intentarse diversos medicamentos².

Melatonina y derivados sintéticos:

Se ha evocado la posibilidad que los problemas de sueño sean la consecuencia de alteraciones en la producción de melatonina².

Es utilizada para normalizar el sueño; en dosis de hasta 6 mg a la noche².

Otras alternativas son el ramelteon y el tasimelteon agonistas sintéticos de los receptores de melatonina con alta afinidad a MT1 y MT2.

El ramelteon mejora la latencia de inicio de sueño y despertares nocturnos y el tasimelteon mejoró el sueño nocturno y la somnolencia diurna.

Serán necesario mayores estudios para definir mejor dosis pediátricas, efectividad y efectos adversos a largo plazo⁹.

También se han propuesto el clonazepam, diversos antipsicóticos, la clonidina, la mirtazapina, el ácido valproico, el donepezilo, aunque todos ellos ameritan más investigación⁹.

Depresión y ansiedad

No es fácil detectar si una persona con autismo sufre depresión o ansiedad, pero frente a cambios de la conducta social, alimentaria, etc., es importante pensar en depresión y frente a cuadros de disforia pensar en ansiedad¹⁰.

Los IRSS han demostrado su utilidad en niños con desarrollo típico y trastorno de ansiedad, aunque su utilidad es controvertida en niños con autismo¹⁰.

Catatonía

Hasta un 17% de las personas con autismo, en general adolescentes o adultos jóvenes pueden padecer catatonía, acompañando incluso otras comorbilidades como depresión, trastorno obsesivo compulsivo o ser resultado de entidades médicas asociadas (metabólicas, tóxicas, autoinmunes...).

El medicamento de elección es el Lorazepam (se sabe que tiene una acción gabaérgica y justamente estaría relacionado con algunas de las bases fisiopatológicas que explican la catatonía)¹¹.

De no ser efectivo se ha postulado la terapia electroconvulsiva aunque la misma no es en general utilizada en la infancia¹¹.

2. Medicamentos en fase de investigación

Tratamiento farmacológico orientado a mejorar la cognición social

Oxitocina

La oxitocina es un neuropéptido relacionado con el apego social y el desarrollo de vínculos.

Disfunciones en la secreción de oxitocina o en la sensibilidad de sus receptores se han relacionado con déficits en habilidades sociales y de comunicación².

Las personas con autismo parecen beneficiarse con la aplicación de oxitocina, mejorando sus habilidades sociales y comunicativas.

Un trabajo reciente en 87 niños y adolescentes autistas tratados con oxitocina intranasal reportó mejorías en niños entre 3 y 5 años en su interacción social observado por los cuidadores, aunque serán necesarios nuevos estudios^{2, 12}.

Vasopresina

Los receptores de la vasopresina en el cerebro están en áreas que tienen relevancia social y que se ha identificado que regulan el funcionamiento social.

Personas tratadas con vasopresina intranasal durante 4 semanas mostraron una mejora en sus habilidades sociales¹³.

3. Tratamientos orientados a modificar defectos moleculares en entidades genéticas específicas

Estos tratamientos se están desarrollando gracias a la identificación de bases genéticas, moleculares, neurobiológicas y fisiopatológicas de entidades que se asocian consistentemente con autismo.

Analizaremos los síndromes de Frágil X y Rett.

- Síndrome de Frágil X

El Síndrome de Frágil X (FXS) es la principal causa de discapacidad mental hereditaria en varones muchas veces asociado a conductas autistas¹⁴.

Producido por ausencia de la proteína FMRP la cual regula la sinaptogénesis inhibiendo el mGluR lo cual compromete la normal generación de sinápsis¹⁴.

Arbaclofeno

El Arbaclofeno es un inhibidor de la vía mGluR5 estimulando los receptores GABA estabilizando la sinaptogénesis.

El arbaclofeno incluso a mejorado los déficits sociales en los modelos de ratón de TEA idiopático¹⁵ y mejoró aspectos conductuales en ratones FX¹⁶.

En niños FX y autismo no produjo efectos significativos y solo tuvo un leve efecto sobre la irritabilidad mejorando el Índice de Estrés de los Padres¹⁷.

Otros medicamentos en fase de investigación y solo por nombrar algunos son la fosfordiaste-

rasa, el Anavex 2-73, la Trofinetida (aprobado por la FDA en síndrome de Rett).

- Síndrome de Rett

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta a 1 de cada 10 000 a 15 000 mujeres. En general causado por pérdida de la proteína de unión a metilCpG 2 (MECP2), que codifica una proteína que se une al ADN y regula la transcripción¹⁴. Se caracteriza por una regresión del desarrollo que incluye pérdida del lenguaje expresivo y uso intencional de las manos, deterioro o ausencia de deambulación, estereotipias manuales, conductas disruptivas, epilepsia, fenómenos disautinómicos, deterioro motor, entre otros síntomas.

En ausencia de MECP2 disminuye el factor neurotrófico derivado del cerebro

(BDNF por sus siglas en inglés) afectando la inducción dendrítica produciéndose la liberación de diversos genes promotores que generan la sobreproducción de sinápsis anormales.

Me voy a referir a dos de los múltiples fármacos estudiados ya que ambos están relacionados en su mecanismo de acción y uno de ellos fue recientemente aprobado por la FDA.

- Factor de crecimiento similar a la insulina 1

La proteína Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) tiene gran proximidad molecular y funcional con el BDNF, en ratones KOSR suplantaron la deficiencia de BDNF administrándoles IGF-1 y observaron mejoría de evolución ante la sobreexpresión de BDNF¹⁸.

La IGF-1 pasa la barrera hematoencefálica y en un ensayo en 6 niñas con SR a las que se les administró en forma subcutánea observaron buena tolerancia y mejoría de la interacción con el entorno referida por familiares¹⁹.

- Trofinetida

Recientemente aprobada por la FDA el ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico para tratamiento del SR, es un análogo del IGF1, diseñado para tratar los síntomas centrales del SR al reducir potencialmente la neuroinflamación y apoyar la función sináptica²⁰.

Actuaría estimulando la maduración sináptica y neuronal características de la fisiopatología del SR.

Un estudio Fase 3 de trofinetida versus placebo en 187 niñas y mujeres jóvenes de 5 a 20 años con SR demostró una mejora estadísticamente significativa sobre el placebo en comunicación, contacto visual, convulsiones, deambulación, uso de las manos y fenómenos autonómicos (respiración)²⁰.

Conclusiones

Al evaluar la posibilidad de indicar un fármaco a una persona con autismo es importante consensuar con la familia, cuidadores y equipo terapéutico los objetivos, expresar que no existen al momento drogas que mejoren los aspectos nucleares del autismo e informar sobre riesgos y beneficios.

Sabemos que podemos mejorar comorbilidades, tal cual hemos analizado, pero aún no tenemos soluciones para mejorar la cognición social.

Identificar entidades específicas y sus bases fisiopatológicas nos permitirá desarrollar medicamentos a la medida, para mejorar y probablemente revertir síntomas nucleares, un claro ejemplo es la Trofinetida en el SR.

Es así que ante todo paciente con autismo debemos jerarquizar los aspectos clínicos y genéticos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association 2013.
2. Ruggieri V, Cuesta Gómez JL. Autismo: cómo intervenir de la infancia a la vida adulta. *Paidós* 2023; 447-66.
3. Kutcher SP. Scales of clinical utility for child and adolescent psychopharmacology treatment, en Child and adolescent psychopharmacology. Saunders Company 1997: 359-497.
4. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1361-9.
5. Marcus R, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 1110-9.
6. Wink L, Reisinger DL, Horn P. et al. Brief report: intranasal ketamine in adolescents and young adults with autism spectrum disorder-initial results of a randomized, controlled, crossover, pilot study. *J Autism Dev Disord* 2021; 51: 1392-9.
7. Ruggieri V. Attentional processes and attention deficit disorders in autism. *Rev Neurol* 2006; 42 Supl 3: s51-6.
8. Owen R, Sikich L, Marcus R. et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009; 124: 1533-40.
9. Bruni O, Angriman M, Melegari MR, Ferri R. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 2257-71.
10. Ruggieri V. Autismo depresión y riesgo de suicidio. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Supp 2:12-6.
11. Ruggieri V. Autismo y catatonía – aspectos clínicos. *Medicina (B Aires)* 2023; 83 Suppl 2: 43-7.
12. Guastella A, Boulton K, Andrew J. et al. The effect of oxytocin nasal spray on social interaction in young children with autism: a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry* 2023; 28: 834-42.
13. Parker A, Oztan R, Libove R, et al. A randomized placebo-controlled pilot trial shows that intranasal vasopressin improves social deficits in children with autism. *Sci Transl Med* 2019; 11: 491-499.
14. Arberas C, Ruggieri V. Autismo: aspectos genéticos y biológicos. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 (Suppl 1): 16-21.
15. Silverman J, Pride M, Hayes J, et al. GABAB receptor agonist, R-baclofen, reverses social deficits and reduces repetitive behavior in two mouse models of autism. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 2228-39.
16. Henderson C, Wijetunge L, Kinoshita M, et al. Reversal of disease-related pathologies in the fragile X mouse model by selective activation of GABAB receptors with arbaclofen. *Sci Transl Med* 2012; 4: 152ra128.
17. Ruggieri V, Arberas C. Abordajes terapéuticos en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2015; 60: S45-9.
18. Chang Q, Khare G, Dani V, Nelson S, Jaenisch R. The disease progression of Mecp2 mutant mice is affected by the level of BDNF expression. *Neuron* 2006; 49: 341-8.
19. Pini G, Scusa M, Congiu L, et al. IGF1 as a potential treatment for rett syndrome: safety assessment in six rett patients. *Autism Res Treat* 2012; 2012: 679801.
20. Neul J, Percy A, Benke, T, et al. Trofinetide for the treatment of rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nat Med* 2023; 29: 1468-75.