

Tratamiento farmacológico de conductas patológicas asociadas con el autismo y otros trastornos relacionados

Juan David Palacio¹

Resumen

Introducción: los síntomas cardinales del autismo no se pueden curar, pero sí se pueden tratar ciertas conductas asociadas que presentan los pacientes autistas, que interfieren con los programas educativos y de adquisición de habilidades, o que de otra manera están causando malestar individual o familiar. *Objetivo:* revisar el manejo farmacológico específico de algunas conductas patológicas como agresión, ansiedad, depresión, hiperactividad e inatención, inflexibilidad y estereotipias, en los pacientes con autismo y otros trastornos generalizados del desarrollo (TGD). *Método:* en primer lugar, se analizan algunas consideraciones sobre el tratamiento farmacológico del paciente autista (o con otros trastornos afines); en segundo lugar, se revisa el uso de los psicofármacos en los principales motivos de consulta en psiquiatría, y, finalmente, se enuncian algunos aspectos de seguridad y efectos adversos de estas medicaciones en el paciente autista. *Conclusión:* aun cuando existen diversos estudios que apoyan el uso de psicofármacos en el tratamiento de conductas relacionadas con TGD, permanecen ciertas dudas sobre la seguridad y los efectos adversos de estos medicamentos, y también sobre la necesidad de realizar estudios controlados doble ciego, aleatorizados, frente al placebo, con todas las medicaciones.

Palabras clave: autismo, síndrome de Asperger, agresión, ansiedad, depresión.

Title: Pharmacological Treatment of Autism and Related Disorders

Abstract

Introduction: The key symptoms of autism cannot be cured, but certain behaviors may be treated that interfere with educational programs and the attainment of skills or cause personal or family discomfort. *Objective:* To review the pharmacological treatment of some of these behaviors, such as aggression, anxiety, depression, hyperactivity and inattention, inflexibility and stereotypes in patients with autism and other pervasive developmental disorders. *Method:* First, certain issues pertaining pharmacological treatment in autism and related disorders are analyzed, then, the use of psychopharmacological agents for the most common chief complaints in psychiatry is reviewed. Finally, aspects such as safety and adverse effects of these medications in autistic patients are outlined. *Conclusions:* Although

.....
¹ Médico psiquiatra infantil. Docente del Posgrado de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

several studies support the use of pharmacotherapy in the treatment of behaviors related to pervasive developmental disorders, certain doubts arise concerning the safety and adverse effects of drug therapy, and also about the need of performing controlled double blind randomized studies with all of these medications.

Key words: Autistic disorder, Asperger syndrome, aggression, anxiety, depression.

Introducción

El autismo es un trastorno neuropsiquiátrico, que si bien no es tan frecuente en la consulta de psiquiatría como otros trastornos, sí trae consigo la exigencia de un manejo complejo. Más de la mitad de estos pacientes tendrán conductas patológicas asociadas en algún momento de la vida, que ameritaran alguna intervención.

El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR) denomina al autismo y a este grupo de patologías como trastornos generalizados del desarrollo (TGD), que incluyen además otros síndromes como Rett, Heller, y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NEO) (1).

Los TGD comparten algunos síntomas cardinales como dificultades en la interacción social, la comunicación y los comportamientos repetitivos e intereses restrictivos. Además, es común encontrar en los TGD comorbilidad con otras patologías como el retardo mental, epilepsia y otras. Generalmente, la presentación de estos síntomas y patologías asociadas hacen que los pacientes con autismo requieran múltiples apoyos. Algunos casos

de autismo presentan menor afectación y son llamados autismo de alto funcionamiento (AAF), el cual también será incluido en el tema cuando sea posible.

El objetivo de este artículo es revisar el manejo farmacológico específico de algunas conductas patológicas como agresión, ansiedad, depresión, hiperactividad e inatención, inflexibilidad y estereotipias en los pacientes con autismo y otros TGD. La revisión no abarca el uso de otros tratamientos biomédicos diferentes a las medicaciones psicotrópicas, como la secretina, y para ello se refiere al lector a otras fuentes (2-3). Tampoco se incluirá aquí el manejo de otras manifestaciones como las epilepsias (se sugiere ver en Di Martino [4]).

Generalidades del tratamiento farmacológico del autismo

El abordaje del paciente autista es multimodal e incluye diversas modalidades de tratamiento: terapias conductuales y sensoriales; tratamientos psicoeducativos, cognitivos y conductuales; tratamiento para aumentar la comunicación; tratamientos biomédicos; etc. (2). Esto se establece teniendo en cuenta las necesidades de cada paciente.

El autismo es un trastorno que afecta diversas competencias y funciones de la persona. Además, tiene un curso crónico y su pronóstico tiende a ser pobre. A través de la historia se han propuesto diversos tratamientos y alternativas con resultados escasos. Por estas características de cronicidad y pobre respuesta a tratamientos, la familia del paciente con autismo se ve inundada de múltiples ofertas. Ante todas estas posibilidades de combinar las diferentes modalidades y alternativas para el tratamiento del autismo, lo importante es que a partir de la evaluación inicial y valoraciones subsecuentes, se determine cuál sería la mejor combinación para responder a las necesidades del paciente.

De las diferentes propuestas y variaciones se conocen hoy en día un poco mejor las características o elementos comunes en aquellos programas efectivos de intervención, entre ellos están: enfoque de tratamiento estructurado, abordaje y tratamiento individualizados, programas con intensidad horaria, programas con proyección a los contextos de la persona y, finalmente, modelos que involucran la participación de los padres, como parte fundamental del programa.

Síntomas blancos

La decisión de cuál medicación se usará debe estar basada en la detección de los síntomas blancos. Es un método aparentemente sencillo,

pero el clínico debe buscar meticulosamente qué comportamientos o síntomas están originando mayores repercusiones para el paciente y su familia, y aclarar a los familiares cuál es la intención y el alcance del tratamiento. El psiquiatra debe buscar la reducción de algunos síntomas específicos, y no un cambio total del paciente. Finalmente, recordar que el tratamiento farmacológico es un método insuficiente por sí solo, y debe hacer parte de un tratamiento multimodal.

La evaluación individual determinará cuáles son los síntomas blanco del tratamiento, y de igual manera se sopesará en cada paciente los riesgos y beneficios de la medicación. Se debe conservar un tiempo para la evaluación y una expectativa clara de la calidad de respuesta que se obtendrá, para no apresurar las evaluaciones de una dosis o una medicación, y que posteriormente este error conlleve a uso de grandes dosis o a combinaciones innecesarias.

De igual manera, se deben tener expectativas reales y no esperar cambios completos ni rápidos en las conductas. Un aspecto bastante útil durante el seguimiento del tratamiento es la implementación registros y el uso de escalas de conductas aberrantes que evalúan y valoran la gravedad del caso; de esta manera se pueden tener comparaciones más objetivas de dos momentos.

A pesar de los grandes avances de la psicofarmacología, a la fecha no hay ningún tratamiento farmacológico que cambie los síntomas cardinales en el autismo (dificultades en la interacción social, la comunicación y los comportamientos repetitivos). La farmacoterapia tampoco es el mejor tratamiento para las conductas asociadas con los TGD, pero sí tiene un papel específico dentro de un plan de tratamiento, que se ha hecho evidente en las últimas décadas, gracias a las características de nuevas medicaciones (mayor selectividad de acción y seguridad). De otra manera, con el arsenal actual de medicaciones es posible disminuir algunas conductas, con el fin de facilitar la implementación de otros abordajes.

Red para el Estudio del Autismo

Las características del autista han convertido los estudios farmacológicos en uno de los grandes retos de la psiquiatría infantil. Uno de los grandes avances de la última década fue la Red para el Estudio del Autismo (Autism Research Units on Pediatric Psychopharmacology [RUPP]), que estableció unos parámetros de evaluación y valoración de la gravedad y la mejoría con los tratamientos, por medio de dos escalas: la de impresión clínica global (ICG) y la de conductas aberrantes (CA).

Así mismo, esta Red estableció la forma como debe evaluarse al paciente a pesar de las fallas en co-

municación, la manera como tienen que realizarse las evaluaciones para evaluar la inteligencia (CI) y la evaluación neuropsicológica.

Finalmente, definió con mayor exactitud a quién llamar caso de buena respuesta en autismo (5). La Red lleva pocos años, pero se espera que con la unificación de criterios en investigación, en un mediano plazo, surja información más clara sobre esta enfermedad.

Revisiones sobre el uso de psicofármacos en autismo

La gran mayoría de las publicaciones sobre tratamiento farmacológico en el autismo es de tipo series de casos o comunicaciones personales, y realmente pocos son los estudios controlados en el campo. Por otra parte, en la mayoría de las investigaciones en otros trastornos psiquiátricos tienen como criterio de exclusión pacientes con retardo mental o TGD; por lo tanto, no quedan suficientes datos disponibles como para proponer el mismo tipo de tratamiento cuando el autista presenta una comorbilidad.

Diferentes revisiones han recopilado los hallazgos existentes sobre la eficacia y la seguridad del uso de psicofármacos en los TGD. Algunas de las revisiones sistemáticas más importantes sobre el uso de psicofármacos en esta población, en los últimos años, se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1. Revisiones sobre el uso de psicofármacos en el autismo

Revisión sistemática		Comentarios
Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (6)	DARE	Revisión general sobre el uso de todos los antipsicóticos atípicos
Evidence-based medicine reviews (7)	EBM	Revisión de los artículos publicados sobre la risperidona, a la luz de la medicina basada en la evidencia
Health Technology Assessment Database (8)	HTA	Incluye todos los psicofármacos utilizados usualmente. Es una revisión más amplia sobre el tema

Algunos artículos recomendados en estas revisiones son (4,6,9-14). De estas revisiones se pueden obtener las siguientes conclusiones:

- La mayoría de los estudios describen el uso de medicaciones en autistas de un solo grupo de edad, los niños.
- La risperidona es uno de los medicamentos mejor estudiados.
- La risperidona es efectiva para disminuir la hiperactividad, la agresión y los comportamientos repetitivos en esta población.
- El tratamiento farmacológico siempre debe ir acompañado de otras medidas de tratamiento.
- La necesidad de realizar estudios controlados doble ciego, aleatorios, frente al placebo, con todas las medicaciones, es prioritaria.
- Los efectos adversos son mayores que en otras poblaciones estudiadas.

Por otra parte, se corroboró que con los hallazgos actuales no podría decirse que un agente es superior a otro en el tratamiento del autismo con alguna comorbilidad o alguna conducta asociada, ni tampoco en el tratamiento de otros casos de TGD. Las conclusiones específicas sobre cada uno de los medicamentos y su aplicación en determinadas conductas se muestran a continuación.

Tratamiento de algunas conductas asociadas con el autismo

Los objetivos de un plan de tratamiento farmacológico pueden ser muy diversos, pero es recomendable tener un conjunto de síntomas como meta. El paciente autista puede tener diversos síntomas y comportamientos patológicos que generalmente interfieren con los programas educativos y de adquisición de habilidades, o que de otra manera están causando incomodidad

(distress) individual o familiar. Algunos de estos que se convierten frecuentemente en motivo de consulta son:

- Conductas asociadas a los TGD.
- Agresión (agitación).
- Conductas autolesivas.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Hiperactividad e inatención.
- Inflexibilidad y conductas rígidas.
- Trastorno obsesivo compulsivo.
- Estereotipias y perseverancia.

Agresión

Las conductas agresivas son un motivo de consulta común en esta población, y por lo general ameritan una evaluación minuciosa. Uno de los modelos teóricos actuales propone que este tipo de conductas surgen por alteraciones en los sistemas dopaminérgicos de recompensa, y otro modelo postula que estas conductas se establecieron por medio de aprendizaje condicionado.

En el primer modelo se podría entender por qué algunos agentes farmacológicos que actúan en regiones dopaminérgicas, como los neurolépticos, tendrían un papel importante para el control de la agresión. En

el segundo, por medio del análisis de conducta, se podrían identificar antecedentes y consecuencias de las conductas, con el fin de realizar una intervención de modificación conductual. Sin embargo, el establecimiento de las agresiones y de otras conductas surgió ante una variedad de estímulos y circunstancias (y en un marco de diversas emociones), que no siempre permiten que el clínico identifique fácilmente la relación entre la conducta y un estímulo independiente.

Aparte de estos dos modelos se deben considerar otras posibles causas de agresión en el paciente que ya está en un tratamiento farmacológico. La agresión puede surgir ante los efectos adversos de algunos agentes psicotrópicos, como sería el caso del paciente con sedación causada por los neurolépticos, o los también por estados de hiperactividad inducidos por los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Este último no es un efecto adverso frecuente, pero se deben reconocer prontamente los estados maniformes o un trastorno afectivo bipolar (TAB), que se expresa inicialmente por agitación o agresividad.

Con frecuencia, la consulta por agresividad es más bien una urgencia, y, por desgracia, esto no permite que se lleve a cabo todo el proceso de evaluación y selección apropiada de un agente. Esta situación es peor cuando en medio de la crisis

se utilizan varios medicamentos a la vez ("cócteles"). Esto último debe evitarse al máximo, pues con la polifarmacia, más que aumentar la eficacia, se garantiza un mayor riesgo para efectos cardiovasculares, endocrinos y cognitivos.

Un artículo revisó la experiencia de los antipsicóticos atípicos en los niños y adolescentes, entre ellos pacientes autistas. Se encontraron cinco estudios controlados doble ciego, 24 estudios abiertos y 33 series de casos, entre 607 pacientes que habían utilizado varios agentes (clozapina, risperidona, olanzapina, sulpiride y amisulpride) con buena respuesta especialmente en esquizofrenia, TAB y TGD (14).

La risperidona puede ser útil en pacientes autistas en edades tempranas y en adultos. Su uso en estos pacientes a principios de los años noventa permitió a los clínicos tener una experiencia positiva, a pesar de que se carecía de estudios controlados. Con el tiempo aparecieron publicaciones sobre el uso de risperidona en niños para el control de la agresión, aun con dosis bajas, entre 0,8 y 2,8 mg/kg/día (15).

Después de este estudio abierto se publicó un trabajo con 101 niños con autismo, que demostró la utilidad de la risperidona frente al placebo, específicamente en la reducción de conductas agresivas, conductas autolesivas e irritabilidad (69%, $p < 0,001$), con dosis bajas entre 0,5

y 3,5 mg/día, durante las primeras ocho semanas. Además la efectividad alcanzada, se mantuvo durante un período de seis meses (7). En otro estudio se resaltó cómo la eficacia de la risperidona se mantiene en los seguimientos a largo plazo a seis y doce meses (16).

Un estudio reciente demostró la conveniencia y eficacia de la risperidona en autistas menores de seis años de edad. Se incluyeron 53 pacientes, para tratamiento a largo plazo (7,9±6,8 meses). La mitad de los pacientes suspendieron la medicación, y de aquellos que continuaron, se encontró excelente respuesta en las escalas ICG ($p < 0,0001$) y la CPR ($p < 0,0001$). Las dosis utilizadas fueron bajas (promedio: 0,5 mg) (17).

Por otra parte, la risperidona también es útil para el control de agresividad en los adultos. McDougale y cols., en un estudio con pocos pacientes, encontraron que el 57% (8 de 14) redujo la agresión ($p < 0,001$) y los comportamientos repetitivos ($p < 0,001$). Las dosis de respuesta fueron un poco más altas que para los niños (promedio: 2,9±1,4 mg/día) (9).

Hay otros antipsicóticos atípicos que demuestran en sus estudios iniciales eficacia para reducir las conductas agresivas. Un estudio doble ciego con 11 pacientes comparó la olanzapina contra el placebo y encontró al final de las 8 semanas

superioridad de la molécula en reducir la escala ICG (18). Otro estudio comparó la olanzapina contra el haloperidol, en 12 niños con autismo (promedio: 7,8 mg/día) y halló superioridad en la disminución de conductas como agresión e hiperactividad (19).

Estos y otros estudios sugieren un cuidado especial sobre el aumento de peso como principal efecto adverso. Por otra parte, la ziprasidona produjo buenos resultados sobre agitación, agresión e irritabilidad en seis pacientes (50%), en un estudio abierto con dosis promedio de 60 mg/día. Como efectos secundarios se describieron taquicardia, mareos y síncope. Hubo disminución de peso en la mitad de los pacientes (tres kilos en promedio) (20).

Otras medicaciones utilizadas para la agresión pertenecen a otros grupos psicofarmacológicos. Los neurolépticos, por ejemplo, fueron utilizados ampliamente en las décadas de los setenta y de los ochenta. Si bien los neurolépticos reúnen suficiente evidencia para ser utilizados en agresión, se sugiere sólo para las crisis, ya que los efectos adversos a largo plazo son mayores que los de otras medicaciones (14,21).

Para la agresión también pueden usarse los ISRS, los agonistas alfa-adrenérgicos, los agentes beta-bloqueadores, los anticonvulsivos “estabilizadores del ánimo”. La fluoxamina, por ejemplo, es efectiva

para disminuir conductas maladaptativas y agresión. (10). Otro agente conocido, la clonidina, es eficaz para controlar la hiperactividad y la agitación, y últimamente se ensayó con resultados muy positivos en la presentación de parche transdérmico (22).

Finalmente, medicaciones anticonvulsivas y estabilizadores del ánimo se han propuesto para tratar la agresión, pero tienen algunos inconvenientes además de los efectos adversos, el tiempo para evaluar la eficacia es prolongado (3-6 semanas), casi siempre requieren un seguimiento con pruebas sanguíneas de niveles de la medicación, y además de las dudas sobre la efectividad, no existen estudios controlados.

Conductas autolesivas

Los pacientes con autismo pueden presentar conductas autolesivas por diversos motivos. Algunos de ellos son ansiedad, agitación, intento de ganancia secundaria, intención de comunicación, conductas asociadas con dolor, etc. Es una situación generalmente incómoda para el paciente y que resulta angustiante para los familiares, y, como es de esperarse, en varias ocasiones aumenta la gravedad, y la consecuente necesidad de consultar. Al igual que otras conductas patológicas asociadas, las conductas autolesivas ameritan un análisis minucioso.

Los dos agentes que han demostrado buena respuesta para las conductas autolesivas son la clorimipramina y la risperidona. Un estudio encontró superioridad de la clorimipramina sobre la desipramina en su control, conductas obsesivas e hiperactividad (23). Un ensayo abierto con 11 pacientes demostró también buena respuesta de la clorimipramina, con dosis de 3 mg/kg/día. (24). Otro estudio, en cambio, observó ausencia de respuesta de la clorimipramina para las conductas autolesivas (25). La opinión de varios autores es que es un agente eficaz, pero debe tenerse precaución por el aumento del riesgo de presentar convulsiones.

La risperidona fue evaluada para el control de agresión y conductas autolesivas en autistas, a dosis promedio de 1,8 mg/día (1-3 mg/día). Se encontró un buen resultado sobre estas conductas en la fase aguda, pero a largo plazo hay aumento de peso como efecto secundario. Otros estudios que apoyan el uso de la risperidona para disminuir estas conductas en esta población han utilizado también dosis bajas (0,5 a 3,5 mg/día), con menor impacto sobre el peso (7).

Varias medicaciones se han usado para controlar las conductas autolesivas, pero en general se obtienen resultados escasos (entre ellas están la naltrexona). Este antagonista opiáceo no es eficaz a ninguna de las dosis propuestas (alta, media y baja), tal como lo demostró un estudio

realizado en pacientes con retraso mental y autismo (12).

Ansiedad

La ansiedad es un síntoma complejo, y más en esta población. Puede confundirse con hiperactividad en algunos momentos o también ser parte de una respuesta por el cambio en sus rutinas. Para los individuos con mejor funcionamiento, por ejemplo, con AAF, TGD-NEO y síndrome de Asperger, es difícil afrontar ciertas situaciones ansiogénicas, tienen dificultades para comunicar a los otros sus necesidades y emociones y, a su vez, entender las de los demás. La ansiedad puede manifestarse como un síntoma inespecífico o acompañar en muchas ocasiones cuadros depresivos.

Dentro de las propuestas de tratamiento farmacológico están los ISRS, la buspirona y los agonistas alfa-adrenérgicos, de los cuales los primeros tienen mejores hallazgos. Se debe tener precaución con las dosis de los ISRS, pues se han descrito en pocos individuos efectos adversos como el síndrome amotivacional o la desinhibición comportamental. Un estudio abierto en 23 pacientes autistas, con fluoxetina (20-80 mg), encontró buena respuesta en 15 sujetos según la escala ICG; pero en 6 sujetos, efectos adversos importantes como inquietud, hiperactividad y agitación, lo cual sugiere que no todos los individuos toleran bien la medicación (26).

Otros estudios subsecuentes han sugerido la relación entre las dosis altas y la aparición de la desinhibición comportamental, tanto en autistas como en otros pacientes menores. Se sugiere comenzar con sólo un cuarto de la dosis y aumentar hasta la mitad de las dosis sugeridas en otras patologías. Por otra parte, la sertralina a dosis bajas (25-50 mg/día) puede ser eficaz en síntomas de ansiedad, en un curso a corto plazo. La respuesta clínica puede tardarse entre 2 y 8 semanas. Pueden presentarse efectos secundarios cuando se aumentan las dosis por encima de 75 mg en niños (27).

Recientemente se han propuesto nuevos medicamentos, entre ellos la mirtazapina, un antidepresivo de acción dual. Un estudio abierto con 26 pacientes autistas durante 4 semanas demostró su eficacia a dosis entre 7,5 y 45 mg/día. La medicación redujo las puntuaciones de las escalas ICG y CA, de manera significativa en el 34% de los pacientes, especialmente en agresión, irritabilidad, ansiedad y depresión. Se cree que la mirtazapina es una medicación segura en pacientes autistas, con pocos efectos secundarios como sedación, irritabilidad y aumento del apetito (28).

Aunque no parecen tener el perfil de medicaciones ansiogénicas, algunos antipsicóticos atípicos, como la risperidona, se han propuesto para el manejo de la ansiedad (9).

Futuros estudios aclararán su papel específico en estos trastornos. Finalmente, no se recomienda el uso de benzodiazepinas para el manejo de la ansiedad, pues hay reportes de desinhibición comportamental y reacciones paradójicas.

Depresión

En muchos de los casos, la depresión se define más como síntoma que como trastorno. Esto es, por una parte, por la imposibilidad de constatar algunos síntomas como sentimiento de inutilidad, culpa, disminución en la concentración, pensamientos sobre la muerte, etc.; por la otra, pues algunos cambios emocionales son encontrados normalmente en autistas como aislamiento social, irritabilidad, labilidad afectiva, respuestas afectivas inapropiadas, ansiedad transitoria y, a veces, tristeza. Quizás en algunos pacientes con síndrome de Asperger sea posible identificar cambios en el estado de ánimo como tristeza o irritabilidad, pero en otros casos de pacientes con TGD se llegará a sospechar la depresión por los cambios de conducta oposicional, en la agresión o al presentar conductas autolesivas.

Es útil entender, en primera instancia, cuál es el estado emocional usual del paciente, antes de revisar los síntomas depresivos, pues al preguntar ciertos síntomas los padres podrían enunciar características que pertenecen al comportamiento habitual del paciente.

Por ejemplo, reconocer que las respuestas monosilábicas o respuestas monótonas son usuales en algunos pacientes, evitará que esto se interprete como un signo. Por otra parte, en cuanto a psicopatología, se deben diferenciar algunos síntomas depresivos con otros del autismo que presentan solapamiento, lo cual puede intentarse al preguntar por el conjunto de síntomas que surgió inicialmente o que parece ser más diferente del comportamiento habitual del individuo.

La evaluación de la sintomatología depresiva siempre será difícil en pacientes que tienen afectada la comunicación de sus emociones. En personas con AAF o síndrome de Asperger, que pueden expresar algunas emociones y pensamientos, debe apreciarse más el contenido que su forma. También durante la evaluación es importante registrar cuál es la interpretación emocional que hacen los cuidadores de ciertas palabras o frases que han expresado los pacientes en los últimos días.

Los pacientes con síndrome de Asperger o AAF tienden a presentar mayores índices de depresión que los otros pacientes. Algunas alteraciones en el sistema serotoninérgico de estos pacientes podrían ser la explicación para la alta prevalencia de este trastorno en este grupo de pacientes (29).

Como tratamiento de la depresión se prefieren los antidepresivos de

tipo ISRS sobre los antidepresivos tricíclicos (ATC), por eficacia y principalmente por su seguridad (menos efectos adversos cardiovasculares como aumento del pulso, presión y alteraciones en la conducción cardíaca). Ghaziuddin y Tsai reportaron la eficacia de la fluoxetina a dosis entre 20 y 40 mg/día, para disminuir los síntomas depresivos en pacientes autistas (30). Otro estudio también relacionó la mejoría de sus pacientes en síntomas de ansiedad y depresión con el uso de fluoxetina (26). En contraparte, hay algunos estudios abiertos, con pocos pacientes en los cuales se ensayaron otros ISRS con escasos resultados (fluvoxamina, paroxetina y escitalopram).

Un estudio en adultos demostró la efectividad de la risperidona para disminuir ciertos síntomas como depresión ($p < 0,03$), irritabilidad ($p < 0,01$) y ansiedad ($p < 0,02$) (9). Otro estudio en 101 niños autistas demostró la efectividad de la risperidona sobre el placebo (promedio: 1,8 mg/día) para disminuir la irritabilidad según la escala CA (31). Igualmente, un estudio con 79 niños comprobó la superioridad de la risperidona sobre el placebo (promedio: 1,7 mg/día) para disminuir la irritabilidad a partir de la segunda semana de tratamiento. Es difícil, diferenciar en estos estudios las posibles causas de la irritabilidad, y si la irritabilidad en estos pacientes se asociaba con el cuadro emocional. Sin embargo, y

como se mencionó, es interesante ver cómo varios estudios señalan la disminución de los síntomas ansiosos y depresivos con antipsicóticos atípicos en esta población.

Hiperactividad y déficit de atención

Algunas de las conductas observadas en los programas de educación y entrenamiento pueden confundirse con un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Por ello es importante recoger el reporte de no sólo los padres y cuidadores, sino también de los maestros. Dentro de la evaluación se debe tener en cuenta la experiencia de la persona que está dando el informe escolar. De igual manera, se sugiere considerar un período de seguimiento en aquellos pacientes en los que se busca un diagnóstico de TDAH, para constatar si las conductas se mantienen a través del tiempo o si la hiperactividad es ocasional.

El diagnóstico del TDAH en los pacientes con TGD es un tema controvertido, además de extenso; por esto aquí se ha optado por estudiar al paciente sólo con los síntomas observables, y en adelante se referirá la hiperactividad como síntoma, más que como un trastorno. Sin embargo, deben considerarse muchas variables al momento de evaluar un caso de hiperactividad, entre ellas el nivel de desempeño de cada

individuo, nivel intelectual, ubicación escolar, etc.

Algunos pacientes no están en un programa educativo, de acuerdo con sus propias necesidades, y pueden evaluarse de manera equivocada sus habilidades y actitudes. Es el caso de pacientes que no se sienten bien estimulados en la clase y pasan por inatentos, o cuando tienen sobrecarga académica o no se ajustan a las demandas, pasan por hiperactivos. Finalmente, es más una expresión de un cuadro ansioso que de un cuadro de TDAH.

En los casos de hiperactividad aguda es importante diferenciar otros cuadros diagnósticos, como ansiedad, depresión, hipomanía; así hipertiroidismo, cuadros infecciosos y conductas por dolor crónico. Finalmente, es necesario diferenciar la hiperactividad como un efecto adverso frente a nuevas medicaciones.

Se han ensayado muchas medicaciones para la hiperactividad y para aumentar la atención, pero los hallazgos más sólidos continúan apoyando el uso del metilfenidato (MFD), seguido por otros dos agentes: clonidina y naltrexona (32-33).

Varios autores coinciden en que la respuesta del MFD en esta población es mucho menor. La dosis utilizada en un conjunto de estudios en población discapacitada, resumidos

por Nikolov, está entre 0,3 a 0,6 mg/kg/día (3). Un estudio doble ciego, controlado con placebo en niños autistas de 5 a 11 años de edad, con hiperactividad, encontró respuesta con el MFD con dosis entre 0,3 y 0,6 mg/kg/día. Los efectos adversos como irritabilidad y aislamiento social se presentaron con las dosis más altas. Sugieren que este grupo de niños es sensible a los efectos adversos (34).

La Red para el Estudio del Autismo evaluó el uso del MFD en 72 autistas con hiperactividad entre moderada y grave. Sólo 35 (49%) niños fueron clasificados como pacientes con buena respuesta, 14 (19%) no presentaron una respuesta adecuada y 9 (13%) presentaron respuesta al placebo. Del total, 13 (18%) no toleraron la medicación (la irritabilidad fue la causa más común para retirarse del estudio). La dosis se fue aumentando según el peso durante la fase inicial, y el total diario varió en cada individuo entre 7,5 a 50 mg/día (35).

Para hiperactividad también se han usado medicamentos como clorimipramina y desipramina (23). La naltrexona no se ha utilizado de rutina, pero sí ha demostrado disminuir la hiperactividad en algunos casos (33). Así mismo, la clonidina en parche transdérmico puede ser de gran utilidad para el control de la hiperactividad en esta población (22). Todas las anteriores, excepto la clonidina, han caído en desuso,

por su perfil de seguridad. El parche transdérmico puede ser una alternativa interesante para aquellos pacientes que tenían pobre respuesta al MFD, y que además requieren un control de hiperactividad durante todo el día.

Sólo hay estudios abiertos sobre el uso de atomoxetina en autismo y otros trastornos afines, con una dosis promedio de $1,2 \pm 0,3$ mg/kg/día. Es una molécula bien tolerada, con eficacia en síntomas de inatención. Posteriores estudios controlados y posiblemente comparativos con MFD permitirán conocer mejor su papel específico en esta población (36-37).

Rigidez e inflexibilidad

Los pacientes autistas toleran con gran dificultad los cambios en las rutinas, el ambiente, el itinerario del día o los cambios de planes de la familia. Estas situaciones pueden producir reacciones emocionales desde ansiedad, pasando por frustración, hasta agresión. La rigidez y la inflexibilidad son dos conductas que se convierten en motivo de consulta, cuando están obstaculizando el entrenamiento de otras habilidades, impidiendo el aprendizaje de otras conductas adaptativas o generando gran incomodidad en el ambiente familiar. Por ello resulta importante determinar si la inflexibilidad es una característica del autista o hace parte de una comorbilidad asociada.

La rigidez y la inflexibilidad, al igual que la depresión y la ansiedad, son dos síntomas que pueden confundirse con otras patologías, y aun con las conductas normales del paciente con TGD. Estos pacientes presentan frecuentemente conductas o movimientos repetitivos, sin propósito definido, y en ocasiones pensamientos de tipo obsesivo, descritas como conductas características del autista.

Por otra parte, la aparición de estas conductas en un paciente que no las presentaba puede sugerir un diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo (TOC). En muchos de estos casos resulta difícil calificar estas conductas de equivalentes a las obsesiones y compulsiones, como sucede en el paciente con TOC, y esto es porque los pacientes no pueden expresar ciertas características de la experiencia subjetiva, como impulsos, incomodidad, egodistonia, absurdos, etc. (38).

Bien sea que se consideren conductas repetitivas o propiamente un TOC, se han llevado a cabo estudios farmacológicos para aumentar la flexibilidad en cambios en los autistas y se ha encontrado alguna respuesta con los ISRS. Un estudio con 30 adultos autistas comparó la fluvoxamina con el placebo durante 12 semanas y demostró que es efectiva para reducir pensamientos y comportamientos repetitivos, conductas maladaptativas y agresión; incluso los autores sugieren que

puede mejorar el uso del lenguaje (pero no tiene efectos positivos en la interacción social) (10). También hay algunos resultados parciales en el control de conductas repetitivas con la clonidina oral y en parche transdérmico (22).

Conductas estereotipadas y persistencia

Los movimientos estereotipados y la persistencia son comunes en esta población. Los tratamientos para estas conductas van de la mano con los propuestos anteriormente para la inflexibilidad; de hecho, son considerados en muchos estudios el mismo grupo de síntomas blancos. Algunos autores postulan una relación de ambas conductas, en el campo fisiopatológico (sistemas dopaminérgico y glutamérgico). Para el manejo de estas conductas se han ensayado los ISRS, los agonistas alfa-adrenérgicos, y hay otros reportes de eficacia con risperidona (7).

Remington comparó el efecto de 1 aclomipramina con el haloperidol para reducir conductas estereotipadas en 36 pacientes con autismo entre los 10 y los 36 años de edad, con una dosis entre 1 y 1,5 mg/kg/día. El haloperidol fue superior en disminuir la irritabilidad y la hiperactividad, como también las conductas estereotipadas (11). La clorimipramina también fue comparada con la desipramina y el placebo en otro estudio, en el cual

se observó alguna respuesta en el control de movimientos estereotipados y rituales ($p < 0,05$) (23).

Un estudio de 12 semanas en 31 adultos demostró que la risperidona, comparada con el placebo, es más efectiva para disminuir la hiperactividad, la agresión y los comportamientos repetitivos (9). Otro estudio crossover, doble ciego, con 20 sujetos, comparó la risperidona con placebo durante 6 meses y encontró una reducción del 50% del puntaje en la escala CA en la mayoría de los pacientes (80%) (13).

La venlafaxina a dosis bajas (promedio: 25 mg) puede tener su papel para conductas asociadas con el autismo, como lo señala un estudio de Hollander. Aunque sólo 6 pacientes (60%) permanecieron en su estudio abierto, se observó algún efecto en los comportamientos repetitivos y la inatención (39).

Seguridad de la farmacoterapia en el autismo

Hay dos aspectos importantes con relación al tratamiento farmacológico en los autistas: el primero de ellos es que en varios trabajos se ha encontrado un mayor número de efectos adversos que en otras poblaciones y el segundo se refiere a cómo reconocer dichos efectos en pacientes que tienen dificultades en la comunicación y el lenguaje.

No se sabe con exactitud si estos individuos son proclives a los efectos adversos, si se conoce que, aparte de los efectos observables (por ejemplo, aumento de peso, temblor, etc.), hay una dificultad importante para que el clínico detecte otras molestias subjetivas, que posiblemente estos pacientes no pueden expresar con exactitud, y en ocasiones es difícil que los cuidadores las notifiquen por su cuenta.

Aunque la comunicación puede ser un poco mejor en pacientes con TGD-NEO, AAF y síndrome de Asperger, ellos difícilmente recuerdan algunos efectos adversos. En estos casos, una lista de efectos secundarios resulta efectiva, para preguntar al paciente y para obtener, además, el reporte de los padres o cuidadores.

A menudo, otra situación que enfrenta el clínico es la de tener una medicación como primera opción, pero requiere pruebas de sangre y exámenes de laboratorios frecuentes. Este es el caso de la medición de transaminasas hepáticas cuando se usa la risperidona o el ácido valproico; las concentraciones sanguíneas con el uso del litio, carbamazepina y ácido valproico; los electrocardiogramas con el uso de ATC, especialmente con la clorimipramina; etc. En cada caso se determinará, según riesgo y beneficio, la conveniencia del uso de esa medicación. A continuación se enumeran los efectos adversos más comunes

encontrados en los diferentes grupos de medicaciones.

Neurolépticos y antipsicóticos atípicos

El haloperidol es el neuroléptico más estudiado en TGD. Algunos de sus efectos adversos más comunes son sedación e irritabilidad, y se ha demostrado que son dosisdependientes. Campbell reportó discinesias agudas y discinesia tardía con el uso de neurolépticos a largo plazo en autistas, específicamente con el haloperidol (21). Estudios posteriores comentaron sobre la reversibilidad de este efecto, pero al cabo de meses o años (40).

La risperidona es uno de los antipsicóticos atípicos más estudiados en el autismo. Ha demostrado ampliamente su eficacia a corto y largo plazo; sin embargo, no es un medicamento exento de efectos adversos. Un estudio multicéntrico doble ciego, aleatorizado, con risperidona y placebo durante 8 semanas reportó como efectos adversos comunes el aumento del apetito, fatiga, mareos y aumento de peso (2 a 5 kilos, $p < 0,001$). (7)

Un estudio a largo plazo demostró igualmente la superioridad de la risperidona para controlar la agresión y las conductas autolesivas (promedio: 1,8 mg/día [1-3 mg/día]), pero que a su vez causaba un aumento de peso. Este efecto se presentó en todos los grupos de edad; los niños

ganaron en promedio 8,2 kilos; los adolescentes, 8,4 kilos, y los adultos, 5,4 kilos en un año (41). Con respecto al peso, algunos autores comentan que la ganancia se presentan en la fase inicial, pero que en fases posteriores disminuye el efecto; en la misma vía, parece que este efecto se revierte al suspender la medicación (16).

Sobre otros antipsicóticos atípicos, se pueden resumir algunos aspectos de seguridad a partir de pocos trabajos. El uso de la clozapina no es práctico, debido a los exámenes de laboratorio periódicos requeridos; la olanzapina se asocia con un aumento notorio de peso (18-19), y la ziprasidona y el aripiprazol producen menor riesgo de aumento de peso, pero aún no tiene estudios doble ciego controlados que demuestren su eficacia. Existe la posibilidad de que los antipsicóticos atípicos produzcan efectos adversos extrapiramidales a largo plazo, pero no ha sido comprobada. También hace falta verificar la afectación del sistema hormonal en estos pacientes (14).

Los ISRS

Ghaziuddin y Tsai (30) reportaron la eficacia de la fluoxetina en dosis entre 20 y 40 mg/día, para disminuir los síntomas depresivos. Los efectos adversos fueron dosisdependientes, y se incluyen en la lista insomnio, inquietud, hiperactividad, disminución del apetito y agitación.

Algunos efectos secundarios con el uso de la clorimipramina (3 mg/kg/día) son hipomanía, sedación, enuresis y constipación (24). Además, está el aumento de episodios convulsivos, por esto se recomienda evitar su uso en esta población. Finalmente, es necesario recordar el monitoreo con electrocardiogramas, para vigilar alteraciones de conducción cardiaca. La fluvoxamina puede producir sedación leve y náuseas (10) y presentar efectos secundarios cuando se aumentan las dosis por encima de 75 mg en niños, especialmente epigastralgia y agitación (27).

Estimulantes

Las anfetaminas se utilizaron en los años setenta, pero no hubo resultados significativos en los tratamientos para la hiperactividad; por el contrario, se observó que aumentaban las estereotipias y aparecía la irritabilidad.

El metilfenidato se prescribe con mucha frecuencia en esta población. Mientras algunos grupos sugieren que no acarrea mayores efectos adversos en estos pacientes (42), otros reportan, dentro de los principales: disforia, aislamiento social, llanto, insomnio, anorexia, agresión, tics y agitación (43). Otros efectos adversos adicionales son la irritabilidad y un mayor aislamiento social con dosis de 0,6 mg/kg/día (34).

Alfa-adrenérgicos

En el estudio que demostró la eficacia de la clonidina para hiperactividad y agitación, en administración con parche transdérmico, se encontraron como efectos secundarios somnolencia e hipotensión (22).

Antidepresivos de acción dual

La mirtazapina es una medicación segura en pacientes autistas, con pocos efectos secundarios, como sedación, irritabilidad y aumento del apetito (28). La venlafaxina en dosis bajas (25 mg en promedio) puede ser efectiva para los comportamientos repetitivos y la inatención. Desde que no se exceda la dosis de 3 mg/kg/día, no se presentará agitación, irritabilidad, insomnio y conductas autolesivas (39).

Conclusiones

Existen diversos estudios que apoyan el uso de psicofármacos en el tratamiento de conductas asociadas a los TGD. Dentro de los más estudiados está la risperidona, que es efectiva para disminuir la hiperactividad, la agresión, las conductas autolesivas y los comportamientos repetitivos en esta población. El metilfenidato sigue siendo la medicación de elección para el manejo de la hiperactividad en estos pacientes. La clorimipramina puede servir en aquellos casos de pacientes con conductas autolesivas.

En el ámbito clínico es difícil diferenciar algunos cuadros de agitación, ansiedad o depresión. Para los dos últimos se han propuesto varias medicaciones, entre ellas los ISRS, los ATC y las medicaciones con mecanismos de acción dual. Se han sugerido tratamientos farmacológicos muy similares para el control de los movimientos estereotipados, la persistencia, la inflexibilidad y el TOC, entre ellos los ISRS, los agonistas alfa-adrenérgicos, aun cuando hay otros reportes sobre la eficacia con risperidona.

A pesar de los últimos avances en el manejo farmacológico del paciente autista, permanecen ciertas dudas sobre la seguridad y los efectos adversos de estos medicamentos, y también la necesidad de realizar estudios controlados doble ciego, aleatorizados, contra placebo, con todas las medicaciones.

Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed rev. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
2. Fuentes-Biggia J, Ferrari Arroyo MJ, Boada Muñoz L, Tuoriño Aguilera E, Artigas Pallarés J, Belinchón Carmoña M, et al. Guía de buena práctica para el tratamiento de los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol*. 2006;43:425-38.
3. Nikolov R, Jonker J, Scahill L. Autistic disorder: current psychopharmacological treatments and areas of interest for future developments. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28 Supl 1:39-46.
4. Di Martino A, Tuchman RF. Antiepileptic drugs: affective use in autism spectrum disorders. *Pediatr Neurol*. 2001;25:199-207.
5. Arnold LE, Aman MG, Martin A, Collier-Crespin A, Vitiello B, Tierney E, et al. Assessment in multisite randomized clinical trials of patients with autistic disorder: the autism RUPP network. *J Autism Dev Disord*. 2000;30(2):99-111.
6. Barnard L, Young A, Pearson J, O'Brien G. A systematic review of the use of atypical antipsychotics in autism. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2002;16:93-101.
7. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):314-21.
8. Broadstock M, Douglas C. The effectiveness of pharmacological therapies for young people and adults with autism spectrum disorder (ASD): a critical appraisal of the literature. Christchurch: New Zealand Health Technology Assessment; 2003.
9. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton G, Cohen DJ, Price LH. A doble blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:633-41.
10. McDougle CJ, Naylor S, Cohen DJ, Volkmar F, Heninger GR, Price LH. A doble blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:1001-8.
11. Remington G, Sloman L, Konstantareas M, Parker K, Gow R. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:440-4.
12. 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;52:766-73.

13. Zarcone JR, Hellings JA, Crandall K, Reese RM, Marquis J, Fleming K, et al. Effects of risperidone on aberrant behavior of persons with developmental disabilities: I. A double-blind crossover study using multiple measures. *Am J Ment Retard.* 2001;106:525-38.
14. Toren P, Laor N, Weizman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(12):644-56.
15. McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997 May;36(5):685-93.
16. 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(2):79-90.
17. Masi G, Consenza A, Mucci M, Brovedani P. A 3-year naturalistic study of 53 preschool children with pervasive developmental disorders treated with risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(9):1039-47.
18. 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.* 2006;16(5):541-8.
19. Malone RP, 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;60(8):887-94.
20. 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 Aug;41(8):921-7.
21. Campbell M, Locascio JJ, Choroco MC, Spencer EK, Malone RP, Kafantaris V, et al. Stereotypies and tardive dyskinesia: abnormal movements in autistic children. *Psychopharmacol Bull.* 1990;26:260-6.
22. Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, Yates A, Karumanchi SD. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry.* 1992;53:77-82.
23. Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rapoport JL. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50:441-7.
24. Garber HJ, McGonigle JJ, Slomka GT, Monteverde E. Clomipramine for chronic stereotypy/self-injury. Proceedings of the 145th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 128. 1992. Ref Type: Abstract.
25. Magen J. Negative results with clomipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993;32:1079-80.
26. Cook EH Jr., 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;31:739-45.
27. 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.
28. 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(3):267-77.
29. Buchsbaum MS, Hollander E, Haznedar MM, Tang C, Spiegel-Cohen J, Wei TC, et al. Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001 Jun;4(2):119-25.
30. Ghaziuddin M, Tsai L. Depression in autistic disorder. *Br J Psychiatry.* 1991;159:721-3.
31. RUPP Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):314-21.

32. Jaselskis CA, Cook EH Jr., Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12:322-7.
33. 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;32:1283-91.
34. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord.* 2000;30(3):245-55.
35. RUPP Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(1):1266-74.
36. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(10):1196-205.
37. Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J, Maynard M, Stigler KA, McDougle CJ. Open-label atomoxetine for attention-deficit/ hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(5):599-610.
38. Baron-Cohen S. Do autistic children have obsessions and compulsions? *Br J Clin Psychol.* 1989;28:193-200.
39. Hollander E, Kaplan A, Cartwright C, Reichman D. Venlafaxine in children, adolescents, and young adults with autism spectrum disorders: An open retrospective clinical report. *J Child Neurol.* 2000;15(2):132-5.
40. 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 Jun;36(6):835-43.
41. Hellings JA, Zarcone JR, Crandall K, Wallace D, Schroeder SR. Weight gain in a controlled study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation and autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001;11(3):229-38.
42. Quintana H, Birmaher B, Stedje D, Lennon S, Freed J, Bridge J, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord.* 1995 Jun;25(3):283-94.
43. Di Martino A, Melis G, Cianchetti C, Zuddas A. Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single doses test and ongoing therapy: an open-pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(2):207-18.

Recibido para evaluación: 15 de mayo de 2007
Aceptado para publicación: 19 de julio de 2007

Correspondencia
Juan David Palacio
Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia
acme@une.net.co