

Trastornos del espectro autista. Puesta al día (II): diagnóstico y tratamiento

D. Martín Fernández-Mayoralas¹, A.L. Fernández-Perrone¹, A. Fernández-Jaén²

¹Adjunto de la Unidad de Neurología Infantil. ²Jefe de la Unidad de Neurología Infantil. Hospital Universitario «Quirón Madrid». Pozuelo de Alarcón (Madrid)

Resumen

Los trastornos del espectro autista (trastornos generalizados del desarrollo) engloban un grupo de enfermedades que tienen en común las siguientes características: afectación de la interacción social, escasa actividad imaginativa, alteración de la comunicación verbal y no verbal, y comportamientos estereotipados y repetitivos. Se trata de trastornos del neurodesarrollo que se caracterizan por una enorme complejidad y heterogeneidad, tanto desde el punto de vista neurobiológico (genética, neuroimagen, comportamiento y cognición, etc.) como clínico. Aunque el pronóstico de los niños con este trastorno es variable, así como las trayectorias evolutivas y la respuesta al tratamiento, sus efectos sobre la habilidad para la socialización, el autocuidado y la participación en la comunidad producen un deterioro crónico. El autismo no afecta sólo de forma negativa al niño, sino también a su familia, considerándose actualmente como un trastorno neurológico del comportamiento que sucede a lo largo de un continuo en cuanto a gravedad y sintomatología. El tratamiento precoz se asocia a una mejoría en los procesos adaptativos, cognitivos y lingüísticos, lo que constituye un fértil terreno de actuación multidisciplinaria que puede propiciar un gran beneficio para estos pacientes.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Asperger, autismo, trastorno generalizado del desarrollo, trastornos del espectro autista

Diagnóstico

El diagnóstico de los trastornos del espectro autista (TEA) se basa en una historia clínica detallada y en una exploración exhaustiva. Ha de ser multidisciplinario, con la participación de varios profesionales, con el objetivo de evaluar las características principales del TEA y su gravedad, el nivel de inteligencia, las habilidades lingüísticas, las habilidades adaptativas y las comorbilidades médicas y psiquiátricas. Las escalas y los cuestionarios son de utilidad como apoyo, pero en ningún caso reemplazan el diagnóstico clínico¹. Los dos instrumentos más importantes son el ADI (Autism Diagnostic Interview [entrevista diagnóstica para el autismo]) y ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule [programa de observación para el diagnóstico del autismo])^{2,3}. La inclusión de pruebas cognitivas para identificar o descartar la presencia de retraso mental o del desarrollo, así como la

Abstract

Title: Autism spectrum disorders. Up to date (II): diagnosis and treatment

Autism spectrum disorder is a term used to describe a class of disorders that has in common the following characteristics: impairments in social interaction, imaginative activity, verbal and nonverbal communication skills, and a limited number of interests and activities that tend to be repetitive. The expression of autism spectrum disorder is highly heterogeneous, owing to the complex interactions between genes, the brain, cognition and behavior throughout development. Although the prognosis and response to treatment for children with autism is variable, the disorder generally has lifelong effects on the ability to socialize, to care for him/herself, and to participate meaningfully in the community. The disorder may adversely impact not just the affected child, but also his/her family members. This disorder is now recognized to be a common neurobehavioral disorder, which occurs along a broad continuum. The need for early focused intervention that will result in meaningful outcomes in cognitive, language, and adaptive skills provides a fertile ground for intervention research across many disciplines.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Asperger, autism, pervasive developmental disorders, autism spectrum disorders

valoración del lenguaje, son de crucial importancia en la evaluación del TEA³, el diagnóstico diferencial y la anticipación pronóstica⁴. Estos test proporcionan una información exhaustiva sobre las habilidades y el funcionamiento de las capacidades verbales y no verbales. Esta diferenciación es muy importante, ya que tanto en el trastorno autista como en el trastorno generalizado del desarrollo no especificado, las habilidades verbales están claramente más afectadas que las no verbales⁵. A veces el diagnóstico diferencial puede ser complejo, especialmente en relación con el trastorno generalizado del desarrollo no especificado y la disfasia del desarrollo (trastorno específico del lenguaje mixto), por lo que en este caso el diagnóstico final debe partir de un especialista.

En todos los casos, la evaluación del niño con TEA debe incluir una descripción de las características principales, tanto respecto al trastor-

Fecha de recepción: 27/05/12. Fecha de aceptación: 27/07/12.

Correspondencia: D. Martín Fernández-Mayoralas. Sección de Neuropediatría. Servicio de Neurología. Hospital Universitario «Quirón Madrid». Diego de Velázquez, 1. 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid). Correo electrónico: dmfmayor@yahoo.es

no social y de la comunicación (pobre contacto visual, ausencia de sonrisa social, anomalías del lenguaje) como a los intereses restrictivos y los síntomas asociados a los centrales, tanto los externalizantes (síntomas de trastorno por déficit de atención/hiperactividad [TDAH], agresividad, etc.) como los internalizantes (depresión, ansiedad, etc.)⁶. El examen físico es de máxima trascendencia; debe realizarse una exploración física general, que incluya la medición de la talla, el peso y el perímetro craneal (puede existir macrocefalia [25%] o microcefalia [15%])⁷, e identificando la presencia o no de dismorfias (hay que fijarse especialmente en la implantación del cabello, orejas, facies, nariz, filtro, labios, dedos), alteraciones cutáneas (manchas acrómicas, café con leche, etc.), signos neurológicos⁸, etc. Debe descartarse un déficit sensorial, especialmente auditivo, que pueda justificar la sintomatología del paciente, descartando siempre la presencia de hipoacusia mediante una audiometría y, si es necesario, mediante potenciales auditivos del tronco encefálico. Las evaluaciones metabólicas (aminoácidos, carnitina, amonio, lactato, piruvato, creatín-fosfoquinasa en plasma y ácidos orgánicos en orina) son muy poco rentables en el diagnóstico etiológico⁹, y deben realizarse sólo si existe una sospecha clínica (hipotonía significativa, letargia, crisis de inicio precoz, afectación cardíaca, ocular o auditiva de origen desconocido, vómitos recurrentes, olor corporal extraño, facies tosca, etc.)⁹. Del mismo modo, debe realizarse un electroencefalograma que incluya la fase de sueño en todo paciente con autismo y regresión previa, así como si existe una sospecha clínica de epilepsia asociada (para descartar, entre otros síndromes epilépticos, el síndrome de Landau-Kleffner)^{4,9,10}.

Actualmente, las guías de la Academia Americana de Neurología¹⁰ y de la Academia Americana de Pediatría⁴ difieren parcialmente en cuanto a las pruebas genéticas que se deben solicitar. No obstante, la tendencia actual, que incluye el American College of Medical Genetics¹¹, es ir más allá de los consejos de dichas guías, teniendo en cuenta los importantes avances que se han producido en este terreno posteriormente a su publicación^{11,12}. Actualmente, basándose en las guías comentadas y en la nueva información disponible, parece prudente realizar en todos los casos un cariotipo, un análisis del gen del cromosoma X frágil y, sobre todo, los CGH arrays (hibridación genómica comparada). A pesar de que en ocasiones la interpretación clínica de este último test puede ser compleja ante la aparición de variaciones en el número de copias (CNV) de significado incierto, los CGH arrays tienen la *ratio* más alta de detección de todas las pruebas complementarias disponibles clínicamente^{11,12}. En un estudio sobre 933 pacientes con TEA (incluido el subtipo no especificado) y con una relación hombre/mujer de 4,24/1, el cariotipo demostró alteraciones en el 2,23%, y el estudio de expansión para el cromosoma X frágil tan sólo en el 0,23% (en nuestra opinión habría que plantearse seriamente la realización protocolizada, como se ha venido haciendo hasta ahora, de esta prueba, en ausencia de fenotipo total o parcialmente característico), mientras que por CGH arrays (244 kb en la mayoría de casos), el porcentaje de alteraciones cromosómicas clínicamente significativas fue del 7%, predominando las deleciones sobre las duplicaciones (6,3/3,7)¹². En cualquier caso, este estudio y otros con mejores resultados incluso, demuestran la necesidad de incluir los CGH arrays 180-400 kb como test genético de primera opción en el estudio de los pacientes con TEA^{11,12}. En casos concretos puede ser necesario realizar test más específicos, como el estudio de MECP2 en los casos de niñas con regresión del desarrollo (sospecha de síndrome de Rett)¹⁰

o del gen *PTEN* en casos de autismo y macrocefalia importante (más de 2,5 desviaciones estándar), con el fin de descartar los síndromes de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Proteus y Cowden¹³.

Podemos categorizar los síntomas del autismo en dos grupos: síntomas principales o «centrales» (los descritos en el DSM-IV) y síntomas secundarios o comorbilidades⁸. Respecto a los primeros, en un tercio de los casos los padres refieren un cierto grado de regresión del desarrollo (sobre todo, pérdida del lenguaje y de la intención comunicativa) durante los primeros 1-2 años de vida del niño¹⁴. Este aspecto no debe confundirse con el trastorno desintegrativo infantil ni con una verdadera enfermedad degenerativa¹⁵. Las estereotipias constituyen el signo motor más típicamente asociado al TEA³. Estos movimientos son rítmicos y repetitivos, reforzados por la ansiedad, el aburrimiento o la excitación. A veces son muy complejos y pueden aparentar una «falsa focalidad neurológica», como sucede con la marcha de puntillas o algunas actitudes falsamente distónicas. De forma inespecífica se puede asociar un bajo tono muscular, laxitud articular y cierto grado de torpeza motora¹⁶; no obstante, la presencia de una gran discrepancia entre las habilidades comunicativo-sociales y unas habilidades motoras relativamente preservadas, aunque no necesariamente normales, nos llevan a descartar el diagnóstico de «retraso madurativo global»³.

Respecto a las comorbilidades, un 30% de los niños con TEA presenta epilepsia; los niños con una epilepsia severa, especialmente de inicio precoz, tienen un riesgo aumentado de TEA. Así, los niños con espasmos infantiles (síndrome de West) tienen un riesgo de hasta un 35% de desarrollar TEA¹⁷. A su vez, los niños con TEA y epilepsia presentan discapacidad intelectual con mayor frecuencia que los niños con TEA sin epilepsia¹⁸, por lo que es importante el diagnóstico y el tratamiento precoz de las crisis epilépticas (incluidos los espasmos infantiles)¹⁹. Las crisis más frecuentes son las parciales complejas, pero pueden ser de cualquier tipo⁸. Algunos síndromes genéticos asociados a un retraso mental, como la esclerosis tuberosa, tienen una prevalencia de rasgos autistas de aproximadamente un 30-50%²⁰. Los trastornos del sueño (trastornos en el ciclo vigilia/sueño, insomnio de conciliación, despertares nocturnos, entre otros) afectan a más de la mitad de los pacientes con TEA²¹. Se han observado mutaciones en algunos genes implicados en la regulación de los ciclos vigilia/sueño en los pacientes con autismo²². Parece que la mejoría del sueño en los sujetos con TEA influye positivamente no sólo en la conducta del niño, sino también en los síntomas centrales, como la afectación de las relaciones sociales²². En la mitad de los pacientes con TEA se describen anomalías en la conducta sensorial (es decir, los procesos que involucran a los órganos de los sentidos). Puede haber una respuesta exagerada (la más típica es la hiperacusia) o carencia de respuesta¹⁴. La comorbilidad neuropsiquiátrica es la norma²³. El retraso mental está presente en aproximadamente el 70% de los casos de trastorno autista; sin embargo, está característicamente ausente en el síndrome de Asperger, y el porcentaje es mucho menor en los casos de trastorno generalizado del desarrollo no especificado²⁴. La mayoría de los pacientes con TEA tienen asociados, de forma inespecífica, síntomas de TDAH^{25,26}. Además, dada la baja flexibilidad cognitiva y el aislamiento comunicativo y social que implica el TEA³, es frecuente la presencia de irritabilidad, heteroagresividad o autoagresividad^{27,28}, trastornos de ansiedad y del estado de ánimo (que incluyen raramente comportamientos suicidas)²⁹, síntomas psicóticos³⁰⁻³² y catatonía^{33,34}, entre otros^{35,36}.

Dada la elevada prevalencia de los TEA, es importante que los pediatras estén concienciados sobre la detección precoz de los niños con riesgo de desarrollar este trastorno³⁷. Desafortunadamente, la edad promedio del diagnóstico es superior a los 5 años, aunque se sabe que los padres observan claros síntomas de TEA entre los 2 y los 3 años³⁸. La identificación precoz se asocia a una intervención temprana, y ésta se asocia a un mejor pronóstico a largo plazo³⁹, especialmente a través de una mejoría en la comunicación⁴⁰.

La Academia Americana de Pediatría sugiere hacer un seguimiento del desarrollo en cada visita utilizando herramientas estandarizadas a los 9, 18, 24 y 30 meses, y una evaluación específica de autismo en estas últimas dos visitas⁴. Las herramientas de evaluación pueden aplicarse a todos los niños como cribado, para identificar a los que presentan riesgo de desarrollar TEA, o bien aplicarse a un grupo seleccionado de niños para diferenciar a los pacientes con riesgo de TEA de otras patologías. Algunas herramientas de evaluación son: la Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) o la Q-CHAT, disponible en <http://www.autismresearchcentre.com> (versión en español), el Pervasive Developmental Disorders Screening Test-II, el cuestionario de comunicación social, el test del espectro autista de la infancia (Childhood Autism Spectrum Test [CAST]) y el cuestionario de evaluación del espectro autista (Autism Spectrum Screening Questionnaire [ASSQ]). Algunas páginas web útiles son: «Charlas de autismo» (Autism Speaks) (<http://www.autismspeaks.org>), «Aprende los signos, actúa rápido» (CDCs) (<http://www.cdc.gov/ncbddd/autismo>) o «Primeros signos» (<http://firstsigns.org/>).

En general, no se ha demostrado que una herramienta de evaluación sea mejor que otra, por lo que debemos familiarizarnos con una de ellas. A la hora de realizar una evaluación de nivel primario, debemos tener en cuenta que ésta no pretende establecer el diagnóstico, sino detectar precozmente a los niños en riesgo de desarrollar TEA y derivarlos al especialista correspondiente, como el neurólogo y/o el psiquiatra infantil, el cual derivará al niño, si no lo ha hecho ya el pediatra, lo más precozmente posible a un equipo de psicólogos especializados en TEA para realizar una evaluación psicopedagógica (nivel cognitivo, del lenguaje, etc.), y tras ésta la instauración del tratamiento necesario, especialmente en relación con la comunicación en los niños pequeños, y de ésta y las habilidades sociales en los niños mayores, del modo más inmediato posible³. El pediatra debe familiarizarse con los recursos de su comunidad para el diagnóstico y el tratamiento del TEA. Algunos de los síntomas que deben llevarnos a la derivación del paciente a un especialista son la falta de sonrisa social, la ausencia de respuesta al nombre del niño y, sobre todo, el retraso del lenguaje, la comunicación gestual escasa y la presencia de sonidos o palabras repetitivas con poca o escasa intención comunicativa³⁷.

Tratamiento

El tratamiento ha de ser multidisciplinario, con un coordinador del caso, asegurando una continuidad en los cuidados. El plan de tratamiento debe ser individualizado, ajustado a las necesidades del niño y la familia. El tratamiento debe incluir educación, intervenciones terapéuticas farmacológicas, psicológicas (psicoeducativas y conductuales, entre otras), familiares y de integración y apoyo social.

Tratamiento psicopedagógico

La severidad de los problemas de lenguaje y comunicación es variable, por lo que cualquier dificultad en la interacción social debe considerarse una «bandera roja» de alerta, de cara a instaurar un tratamiento precoz⁴¹. No obstante, son muy escasos los estudios de alta calidad sobre la eficacia de los tratamientos psicopedagógicos aplicados en el TEA. Las muestras son reducidas y no permiten generalizar los resultados a todos los grupos de pacientes⁴². En general, las intervenciones conductuales son las únicas que cumplen con los criterios que definen una intervención eficaz para el TEA⁴². Los procedimientos derivan de la teoría del comportamiento y la investigación. Se resalta la frecuente evaluación de los progresos y todos los aspectos del funcionamiento del niño (habilidades, déficits, problemas de conducta) que se consideran producto de la interacción del individuo con el entorno. En algunas ocasiones, el patrón de interacción puede modificarse enseñando al niño nuevas habilidades, y en otras deben modificarse ciertos aspectos del entorno. La intervención temprana (precoz) es esencial en el abordaje de los problemas de los niños con TEA. Los modelos de intervención son métodos psicoeducativos centrados en la comunicación y el uso de principios conductuales para mejorar el lenguaje y el comportamiento⁴³. Las dificultades para establecer la eficacia de los distintos métodos se basa en que cada intervención hace hincapié en mejorar unos síntomas y otros no. Estos métodos son complejos y se implementan por personal diferente en distintos ambientes y, si los comparamos con la «no intervención», podemos sobreestimar su efecto. Un buen programa de intervención debe contar con los siguientes elementos: inicio precoz, intervención intensiva, bajo número de niños por terapia, inclusión de la familia en el tratamiento, interacción con niños sin problemas de su misma edad, medición frecuente de los progresos, alto grado de estructuración, y estrategias para la perpetuación y generalización de las actividades aprendidas⁴⁴.

Estas terapias aplican los principios de modificación de conducta y las técnicas basadas en las teorías del aprendizaje (ABA, IB, EIBI, EIP, DTT, Lovaas, UCLA). Los modelos, las técnicas o los programas de tratamiento se diferencian por la edad de inicio, su intensidad y duración, el entorno en que se aplican, si son o no específicos para el autismo, y el nivel de participación de la familia.

La evidencia sobre su eficacia es limitada, pero todos los estudios revisados muestran algún beneficio cognitivo y funcional después de recibir, al menos, 20 horas de terapia a la semana basada en los principios modificadores de la conducta. Los métodos que intentan conseguir avances en las deterioradas habilidades sociales de los pacientes con TEA basados en historias y guiones pautados parecen ser eficaces para reducir las conductas problemáticas y mejorar dichas habilidades. También se usan otros tratamientos: la intervención guiada por el alumnado sin dificultades, el aprendizaje de competencias sociales o las intervenciones basadas en el juego y en el desarrollo de relaciones sociales⁴².

Los sistemas alternativos/aumentativos de la comunicación son sistemas no verbales que utilizan objetos, dibujos, signos o símbolos para fomentar o sustituir el lenguaje oral. Se recomienda emplear estas técnicas para mejorar la comunicación no verbal en personas con TEA; aunque la evidencia no es sólida, la base teórica sobre la que se sustentan es coherente. La comunicación facilitada está adquiriendo mucha relevancia publicitaria, aunque aún no hay suficientes datos que apoyen su utilización. El sistema TEACCH (tratamiento y educa-

ción del alumnado discapacitado por autismo y problemas de la comunicación) es un modelo de red de servicios que se ha adaptado y replicado en más de 20 países. Sus componentes son la colaboración entre familias y profesionales, y la utilización de diferentes técnicas y métodos combinados de manera flexible en un entorno adaptado que facilite las condiciones óptimas de desarrollo personal⁴².

La terapia cognitivo-conductual se basa en un enfoque psicoterapéutico que combina el papel de los pensamientos y las actitudes en relación con las motivaciones y la conducta. Se identifican las distorsiones del pensamiento, las percepciones erróneas y las creencias irracionales para aplicar luego principios de modificación de conducta y técnicas de reestructuración cognitiva. Son útiles en pacientes con síndrome de Asperger o autismo de un nivel de funcionamiento elevado⁴².

Las terapias psicodinámicas no están recomendadas y las terapias expresivas deben aplicarse como actividad lúdica, ya que su eficacia terapéutica no está constatada. El tratamiento tipo Doman-Delacato, las lentes de Irlen, la comunicación facilitada, el masaje sacrocraneal, las terapias asistidas con animales, los tratamientos sensoriomotores, la integración auditiva y otras terapias de integración sensorial no se han mostrado significativamente efectivas.

Tratamiento farmacológico

Los pediatras son el primer escalón en el seguimiento de los pacientes con TEA, y también los primeros profesionales a los que acuden las familias cuando, una vez realizado el diagnóstico, los pacientes reciben tratamiento, tanto conductual y educacional como farmacológico. Por ello, deben estar al tanto de las medicaciones utilizadas y de las reacciones adversas más frecuentes a ellas. Algunas herramientas de evaluación para valorar la eficacia de las intervenciones son la escala global de impresión clínica (Clinical Global Impression Scale [CGI]) y la lista de conductas aberrantes (Aberrant Behavior Checklist [ABC])²³.

Actualmente no existe tratamiento farmacológico eficaz para los síntomas nucleares del autismo^{23,45}; el abordaje psicopedagógico es el tratamiento más efectivo para ello. Afortunadamente, el tratamiento farmacológico individualizado sí logra controlar algunos de los síntomas asociados que más preocupan a los padres y profesores de los niños con TEA: heteroagresión o autoagresión, irritabilidad, TDAH y, en ciertos pacientes, problemas emocionales, ansiedad y trastornos del sueño^{45,46}.

Los antipsicóticos atípicos, especialmente la risperidona y el aripiprazol²³, son los fármacos mejor estudiados y más utilizados para tratar la irritabilidad, las conductas explosivas y la agresividad en los niños con TEA^{23,46}. La risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Posee una alta afinidad por los receptores 5-HT₂ serotoninérgicos y D₂ dopaminérgicos. Se une también a los receptores α_1 -adrenérgicos, y, con menor afinidad, a los receptores H₁-histaminérgicos y α_2 -adrenérgicos. La risperidona se ha estudiado con profusión, habitualmente en dosis de 1-2 mg/12 h^{23,47,48}. El beneficio sobre los problemas del comportamiento asociados al autismo puede observarse en un periodo de, al menos, 16 semanas⁴⁸. Las reacciones adversas más frecuentes son: sedación (sobre todo en dosis altas, y mínima en dosis bajas), efectos extrapiramidales, aumento de peso y alteraciones endocrinológicas (hipercolesterolemia, hiperglucemia y, sobre todo, hiperprolactinemia)⁴⁸. La efectividad del fármaco se incrementa cuando se asocia a

éste un entrenamiento de los padres para intentar modificar la conducta de los niños con TEA^{49,50}. La risperidona tiene indicación en España para los problemas del comportamiento asociados al autismo. La paliperidona (9-hidroxi-risperidona) es el principal metabolito activo de la risperidona. A falta de estudios aleatorizados y controlados, es un fármaco prometedor en un estudio abierto⁵¹.

El aripiprazol, cuya acción está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D₂ de la dopamina y 5-HT_{1a} de la serotonina, y un antagonismo con los receptores 5-HT_{2a} de la serotonina, se ha estudiado en varios ensayos clínicos, dos de ellos aleatorizados y controlados con placebo^{52,53}. Las dosis más frecuentemente utilizadas oscilan entre 5 y 15 mg/día²³. Se obtuvieron beneficios claros para los pacientes con el tratamiento de los problemas del comportamiento asociados al autismo, y resultados más modestos en los comportamientos estereotipados y repetitivos^{52,53}. Los efectos secundarios son similares a los de la risperidona, si bien aripiprazol no provoca aumentos en la prolactina (de hecho, la disminuye), produce un aumento de peso significativo, pero menor que risperidona, y provoca acatisia con mayor frecuencia que ésta^{23,52-54}. Los beneficios sobre la calidad de vida se mantienen a largo plazo⁵⁵. A pesar de estar aprobado su uso en Estados Unidos, no existe todavía indicación pediátrica en España.

Otros neurolépticos que empleados en ensayos abiertos o con bajo tamaño de la muestra, que se utilizan con mucha menor frecuencia por diferentes motivos, son: olanzapina⁵⁶, quetiapina⁵⁷, ziprasidona⁵⁸, clozapina o haloperidol⁵⁹, entre otros²³.

La melatonina se ha empleado de forma eficaz para mejorar el sueño en pacientes con TEA. A juzgar por los estudios aleatorizados y controlados con placebo realizados con grandes muestras de pacientes, parece un tratamiento muy seguro y moderadamente eficaz en este grupo de niños^{60,61}.

El metilfenidato, potente agonista dopaminérgico, se ha utilizado en los síntomas del TDAH en pacientes con TEA⁶². En general, se utilizan dosis más bajas que en la población con TDAH sin TEA (0,5-1 mg/kg/día), pues hay mayor riesgo de reacciones adversas, especialmente irritabilidad⁶². Otros efectos secundarios incluyen tics, insomnio de conciliación, disminución del apetito (y peso), empeoramiento de las estereotipias, labilidad emocional, socialización y agresividad, entre otros^{25,62,63}. Otras medicaciones usadas para tratar estos síntomas, con menor evidencia científica de efectividad (pero a veces con mejor tolerabilidad), son la clonidina^{64,65} y la guanfacina^{66,67} (aún no disponible en España). La atomoxetina, un fármaco no estimulante que actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina, también podría ser eficaz en el tratamiento de la sintomatología del TDAH en pacientes con TEA²⁵, tanto en el trastorno autista⁶⁸ como en el de Asperger⁶⁹. Suele emplearse en dosis de 1-1,4 mg/kg/día en una sola toma matutina. Dado su perfil ansiolítico, parece producir menos irritabilidad que el metilfenidato, por lo que parece un fármaco muy prometedor, a juzgar por los estudios aleatorizados con una muestra grande de pacientes y controlados con placebo^{25,68}. Los efectos secundarios más frecuentes de la atomoxetina son intolerancia gastrointestinal, falta de apetito, somnolencia y labilidad emocional, entre otros^{25,68,69}.

Se han utilizado los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (especialmente fluoxetina o citalopram) para el tratamiento de los comportamientos repetitivos y estereotipados en niños con

TEA²³. La respuesta al tratamiento ha sido, en general, limitada^{70,71}. Los efectos secundarios más frecuentes son, entre otros, el incremento de la sintomatología TDAH, la diarrea, el insomnio y la acatisia⁷¹. Parece que la risperidona ofrece, dentro de sus limitaciones, un resultado beneficioso muy modesto sobre los comportamientos repetitivos, al menos semejantes a los de este grupo de fármacos²³.

El ácido valproico ha mostrado una modestísima efectividad para estabilizar el estado de ánimo (no en todos los estudios). Del mismo modo, la lamotrigina y el levetiracetam no se han mostrado eficaces⁴⁵.

El tratamiento farmacológico de los síntomas centrales de los TEA ha resultado frustrante. Algunos fármacos, como la secretina, la fenfluramina, la naltrexona, la amantadina y la cicloserina, así como la terapia antimicótica, el tratamiento con quelantes o la inmunoterapia, no poseen una eficacia contrastada y no están actualmente recomendados²³.

Bibliografía

1. Reaven JA, Hepburn SL, Ross RG. Use of the ADOS and ADI-R in children with psychosis: importance of clinical judgment. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2008; 13: 81-94.
2. Rutter M. Research review: child psychiatric diagnosis and classification: concepts, findings, challenges and potential. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011; 52: 647-660.
3. Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev*. 2011; 8: 410-437.
4. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007; 120: 1.183-1.215.
5. Huerta M, Lord C. Diagnostic evaluation of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59: 103-111.
6. Grodberg D, Weinger PM, Kolevzon A, Soorya L, Buxbaum JD. Brief report: the autism mental status examination: development of a brief autism-focused exam. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42: 455-459.
7. Fombonne E, Roge B, Claverie J, Courty S, Fremolle J. Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord*. 1999; 29: 113-119.
8. Nazeer A, Ghaziuddin M. Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59: 19-25.
9. Battaglia A, Carey JC. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006; 142 Suppl C: 3-7.
10. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000; 55: 468-479.
11. McGrew SG, Peters BR, Crittendon JA, Veenstra-Vanderweele J. Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in an autism primary care practice: which guidelines to implement? *J Autism Dev Disord*. 2012; 42: 1.582-1.591.
12. Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB, et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010; 125: 727-735.
13. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med*. 2008; 10: 301-305.
14. Silver WG, Rapin I. Neurobiological basis of autism. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59: 45-61.
15. Rogers SJ. Developmental regression in autism spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004; 10: 139-143.
16. Boyd BA, Baranek GT, Sideris J, Poe MD, Watson LR, Patten E, et al. Sensory features and repetitive behaviors in children with autism and developmental delays. *Autism Res*. 2010; 3: 78-87.
17. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia*. 2008; 49: 1.865-1.870.
18. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2008; 64: 577-582.
19. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia*. 1996; 37: 367-372.
20. Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2011; 76: 981-987.
21. Goldman SE, Surdyka K, Cuevas R, Adkins K, Wang L, Malow BA. Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol*. 2009; 34: 560-573.
22. Richdale AL, Schreck KA. Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev*. 2009; 13: 403-411.
23. McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2011; 127: 1.312-1.321.
24. Sucksmith E, Roth I, Hoekstra RA. Autistic traits below the clinical threshold: re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol Rev*. 2011; 21: 360-389.
25. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, Campos Díaz MD, López-Arribas S. Efficacy of atomoxetine for the treatment of ADHD symptoms in patients with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *J Atten Disord*. 2012.
26. Rommelse NN, Geurts HM, Franke B, Buitelaar JK, Hartman CA. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35: 1.363-1.396.
27. Smalley SL, McCracken J, Tanguay P. Autism, affective disorders, and social phobia. *Am J Med Genet*. 1995; 60: 19-26.
28. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005; 46: 963-971.
29. Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, Boyle CA, Perrin JM, Ghandour RM, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*. 2009; 124: 1.395-1.403.
30. Mandy WP, Skuse DH. Research review: What is the association between the social-communication element of autism and repetitive interests, behaviours and activities? *J Child Psychol Psychiatry*. 2008; 49: 795-808.
31. Baghdadli A, Pascal C, Grisi S, Aussilloux C. Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. *J Intellect Disabil Res*. 2003; 47: 622-627.
32. Raja M, Azzoni A, Frustaci A. Autism Spectrum disorders and suicidality. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2011; 7: 97-105.
33. Granana N, Taddeo P, Espouey P, Nazer C. Descompensaciones conductuales puberales en pacientes con trastorno generalizado del desarrollo. *Vertex*. 2010; 21: 245-249.
34. Wing L, Shah A. Catatonia in autistic spectrum disorders. *Br J Psychiatry*. 2000; 176: 357-362.
35. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*. 2011; 168: 904-912.

36. Dosreis S, Weiner CL, Johnson L, Newschaffer CJ. Autism spectrum disorder screening and management practices among general pediatric providers. *J Dev Behav Pediatr.* 2006; 27: 88S-94S.
37. Soares NS, Patel DR. Office screening and early identification of children with autism. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 89-102.
38. Shattuck PT, Durkin M, Maenner M, Newschaffer C, Mandell DS, Wiggins L, et al. Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009; 48: 474-483.
39. Mays RM, Gillon JE. Autism in young children: an update. *J Pediatr Health Care.* 1993; 7: 17-23.
40. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2008; 37: 8-38.
41. Prelock PJ, Nelson NW. Language and communication in autism: an integrated view. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 129-145.
42. Fuentes-Biggi J, Ferrari-Arroyo MJ, Boada-Muñoz L, Touriño-Aguilera E, Artigas-Pallarés J, Belinchón-Carmona M, et al. Guía de buena práctica para el tratamiento de los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol.* 2006; 43: 425-438.
43. Howlin P, Magiati I, Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2009; 114: 23-41.
44. Mulas F, Ros-Cervera G, Millá MG, Etchepareborda MC, Abad L, Téllez De Meneses M. Modelos de intervención en niños con autismo. *Rev Neurol.* 2010; 50 Supl 3: 77-84.
45. Kaplan G, McCracken JT. Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 175-187.
46. Lecavalier L. Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification. *J Autism Dev Disord.* 2006; 36: 1.101-1.114.
47. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med.* 2002; 347: 314-321.
48. Aman M, Arnold L, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McCracken J, et al. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 1.361-1.369.
49. Scahill L, McDougle CJ, Aman MG, Johnson C, Handen B, Bearss K, et al. Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012; 51: 136-146.
50. Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, et al. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009; 48: 1.143-1.154.
51. Stigler KA, Mullett JE, Erickson CA, Posey DJ, McDougle CJ. Paliperidone for irritability in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2012; 223: 237-245.
52. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, 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: 1.110-1.119.
53. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics.* 2009; 124: 1.533-1.540.
54. Ishitobi M, Hiratani M, Kosaka H, Takahashi T, Mizuno T, Asano M, et al. Switching to aripiprazole in subjects with pervasive developmental disorders showing tolerability issues with risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012; 37: 128-131.
55. Varni JW, Handen BL, Corey-Lisle PK, Guo Z, Manos G, Ammerman DK, et al. Effect of aripiprazole 2 to 15 mg/d on health-related quality of life in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children: a post hoc analysis of two controlled trials. *Clin Ther.* 2012; 34: 980-992.
56. 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: 541-548.
57. Hardan AY, Jou RJ, Handen BL. Retrospective study of quetiapine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2005; 35: 387-391.
58. Malone RP, Delaney MA, Hyman SB, Cater JR. Ziprasidone in adolescents with autism: an open-label pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007; 17: 779-790.
59. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001; 40: 887-894.
60. Malow B, Adkins KW, McGrew SG, Wang L, Goldman SE, Fawkes D, et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord.* 2012; 42: 1.729-1.737.
61. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 783-792.
62. Aman M, Arnold L, Ramadan Y, Witwer A, Lindsay R, McDougle C, et al. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62: 1.266-1.274.
63. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009; 19: 329-339.
64. Jaselskis CA, Cook EH Jr, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1992; 12: 322-327.
65. 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.
66. Posey DJ, Puntney JI, Sasher TM, Kem DL, McDougle CJ. Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004; 14: 233-241.
67. Scahill L, Aman MG, McDougle CJ, McCracken JT, Tierney E, Dziura J, et al. A prospective open trial of guanfacine in children with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006; 16: 589-598.
68. 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: 1.196-1.205.
69. 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: 599-610.
70. Williams K, Wheeler DM, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: CD004677.
71. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66: 583-590.