



REVISIÓN

Rol de la terapia farmacológica en los trastornos del espectro autista

Role of pharmacological therapy in autism spectrum disorders

Elisa Reyes^a, Lorena Pizarro^b✉

^a Psiquiatría Infanto-juvenil, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Neurología Infantil, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 02 04 2022.

Aceptado: 29 06 2022.

Key words:

Autism Spectrum Disorder; Comorbidity; Antipsychotic Agent; Melatonin.

Palabras clave:

Trastorno Espectro Autista; Comorbilidad; Agente Antipsicótico; Melatonina.

RESUMEN

Los trastornos del espectro autista (TEA) se definen por déficits significativos y persistentes en dos dominios principales: a) interacción y comunicación social y b) comportamientos restrictivos, repetitivos. Representan un desafío epidemiológico a nivel mundial, dado el aumento de su prevalencia y por corresponder a una condición que compromete al paciente y a sus familias en forma permanente, con impactos tanto económico como en calidad de vida significativos. La presentación clínica en la infancia, la variabilidad interindividual determinada por la heterogeneidad en la presentación clínica, genética y patogénica, han obstaculizado el desarrollo de ensayos clínicos y posterior validación de fármacos específicos para los síntomas centrales de la condición, por una serie de dificultades metodológicas. Las demandas de atención y tratamiento se modifican en forma dinámica con el desarrollo, presencia de comorbilidades y exigencias adaptativas ambientales (escolares, relacionales y laborales), esto requiere estrategias de tratamiento específicas, con un perfil de bajo riesgo en uso a largo plazo y buena tolerancia en todas las edades. A la revisión de la literatura actual, los fármacos autorizados por la FDA siguen siendo sólo dos (risperidona y aripiprazol) para síntomas de irritabilidad y síntomas conductuales. Revisaremos algunos fármacos de uso habitual en pacientes TEA, algunas comorbilidades frecuentes, propuestas emergentes de terapia disponibles y obstáculos para el desarrollo de tratamientos farmacológicos.

ABSTRACT

Autism spectrum disorders (ASD) are defined by significant and persistent deficits in two main domains: a) social communication and interaction and b) restrictive, repetitive behaviors. They represent a worldwide epidemiological challenge, given their increasing prevalence and because they correspond to a condition that permanently compromises the patient and their families, with a significant impact on quality of life and economics. The clinical presentation in childhood, the interindividual variability determined by the heterogeneity of its clinical, genetic and pathogenic presentation, have hindered the development of clinical trials and subsequent validation of specific drugs for the central symptoms of the condition, due to a series of methodological difficulties. The demands for care and treatment change dynamically with development,

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: lopiz1966@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.07.002>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



presence of co-morbidities and environmental adaptive demands (school, relational and occupational), this demands specific treatment strategies, with a low risk profile in long-term use and good tolerance at all ages. On review of the current literature, the drugs authorized by the FDA are still only two (risperidone and aripiprazole) for irritability and behavioral symptoms. We will review some commonly used drugs in ASD patients, some common comorbidities, available emerging approaches to therapy and obstacles to the development of pharmacological treatments.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro autista (TEA) considerados dentro de los trastornos del neurodesarrollo según la clasificación diagnóstica DSM-5¹, han experimentado un aumento de prevalencia a nivel mundial, tanto en niños como en niñas y en la proyección a la adultez^{2,3}. Esta alta prevalencia es variable según los registros de países occidentales como EE.UU. con una incidencia 1 en 44 niños (CDC, 2018), y una prevalencia alrededor del 0,8 % en preescolares y 1% en escolares³. La prevalencia reportada en Australia es de 1,7 - 1,85% en niños escolares-adolescentes⁴ e Inglaterra 1/102 en adultos⁵, en países asiáticos como Japón se reportó en población infantil, en un estudio reciente, un aumento del 2 al 3% entre el 2009 y 2019⁶, siendo al parecer, un fenómeno mundial. Los TEA son una condición prevalente, compleja, multidimensional y altamente heterogénea en sintomatología, base genética, y expresión clínica, que evoluciona desde la infancia a la adultez, determinando una creciente demanda terapéutica por parte de pacientes, sus familias, sistemas educacionales y la sociedad. Los criterios diagnósticos clínicos comprometen dos dominios principales:

a) Interacción y comunicación social; b) comportamientos repetitivos, restringidos en intereses y/o actividades, con patrones de conducta estereotipadas y dificultades en la flexibilidad, asociado en la mayoría de ellos con dificultades en procesamiento de estímulos sensoriales¹.

La ausencia de biomarcadores específicos y el diagnóstico basado en el fenotipo explican la constante expansión de pruebas diagnósticas y pautas de observación neuropsicológicas que intentan aproximarse a un diagnóstico eficiente y certero.

La gran variabilidad clínica interindividual, incluso intrafamiliar, implica que existen factores genéticos, pero también ambientales que influyen en la expresión fenotípica de estos trastornos del neurodesarrollo⁷. Muchos de los síntomas centrales o nucleares, si bien se reducen a déficits de comunicación e interacción social y comportamientos repetitivos o estereotipados, no dan cuenta de la amplia expresión sintomática de ellos. Las vías neurales que se postulan como base biológica en los TEA se relacionan con: 1) desbalance entre vía glutamatérgica (excitatoria) y gabaérgica (inhibitoria); 2) vía colinérgica⁸; y 3) plasticidad sináptica y estrés oxidativo^{8,9}. Existe una alta comorbilidad (50-75%) como se señala en la tabla 1, extractada de una extensa revisión sistemática¹⁰. La epilepsia está presente en un 20-34%, además

Tabla 1. Trastornos comórbidos relevantes en los trastornos del espectro autista

Trastornos / co-morbididades	Desarrollo normotípico %	Trastornos del espectro autista %
Trastornos por ansiedad	20 - 40	11 - 84
Trastornos de procesamiento sensorial	7,5 - 15	>75
Trastornos de sueño	22 - 32	40 - 80
Trastorno por déficit atencional	5 - 7	30 - 75
Trastorno oposicionista desafiante		30 - 90
Discapacidad intelectual	2 - 3	25 - 70
Trastorno obsesivo compulsivo	2,5	8 - 37
Epilepsia	1 - 3	20 - 34
Depresión / Trastorno bipolar	2 - 3	11 - 20
Trastorno de tic	1 - 2	9 - 20
Trastorno de procesamiento auditivo central	2 - 5	??

Popow et al. 2021¹⁰.

de un alto nivel de psicopatología, que incluye ansiedad, auto o hetero agresión, depresión, hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, dificultades atencionales, tics, trastornos de conducta alimentaria, alteración de funciones ejecutivas y trastornos de sueño, las que podrían requerir terapia farmacológica en alguna etapa de la evolución^{10,11}. Otras condiciones médicas, como alergias alimentarias, alergias cutáneas y respiratorias, trastornos gastrointestinales, síndrome de apnea - hipopnea del sueño y alteraciones inmunológicas, son también elementos confundentes al momento de evaluar conductas y dificultades adaptativas en pacientes con TEA. Muchas de estas comorbilidades se tratan con fármacos extrapolados del uso en adultos, sin ensayos validados en niños TEA (Tabla 2)¹⁰.

Desde 1991, junto con descifrar la etiología del síndrome de X frágil con la identificación del gen *FMR1* y especialmente en los

Tabla 2. Síntomas de autismo, comorbilidades y tratamientos farmacológicos "off label"

Síntomas	Drogas disponibles
Síntomas conductuales, reacciones catastróficas, inquietud, autoagresión	antipsicóticos, anticonvulsivantes
Problemas de sociabilidad	oxitocina, D-cicloserina , memantina (experimental)
Trastornos de sueño	melatonina, antipsicóticos, anti-histamínicos,
Trastorno por déficit atencional	atomoxetina, metilfenidato, anfetaminas, desmetilamfetaminas, guanfacina
Tics	antipsicóticos, agonistas $\alpha 2$, ISRS
Depresión	ISRS, ISRN + antipsicóticos
Trastorno Bipolar	antipsicóticos, litio
Ansiedad y TOC	ISRS (altas dosis), pregabalina
Crisis convulsivas	Ácido valproico, levetiracetam, lamotrigina
Psicosis	Antipsicóticos
Síntomas gastrointestinales	¿Dieta? ¿Probióticos?

Popow et al. 2021¹⁰.

años 2000, los avances de la genética nos han permitido conocer la etiología de un porcentaje cada día mayor de los TEA, y aproximarnos a su patogenia^{7,8,11}. Sabemos que al menos el 50% tiene una base genética conocida y existen factores ambientales y epigenéticos en el resto¹¹. Se han determinado algunos subgrupos a través de variantes genéticas conociendo proteínas involucradas en distintos procesos celulares (regulación de la transcripción y vías asociadas a quinasas, remodelación de la cromatina, estructura y actividad sináptica, así como el rol de neuropéptidos y rol inmunológico), se grafican en la tabla 3¹¹, los potenciales blancos de la farmacoterapia emergente, sin embargo, muchos de ellos aún están en investigación, han sido efectivos en modelos de investigación animal y no se han podido extrapolar al uso en humanos, menos en niños y no hay evidencia para su uso, pero debemos estar atentos a los resultados en los próximos años¹¹. Por tanto, no hay fármacos aprobados para síntomas nucleares y solo risperidona y aripiprazol están autorizados para comorbilidades por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA por sus siglas en inglés). Existen dificultades para el desarrollo y aprobación de tratamientos farmacológicos en TEA (tabla 4)¹², lo que se relaciona en parte a:

1. Heterogeneidad clínica, genética y fisiopatológica, múltiples blancos posibles y diferentes vías implicadas en la patogenia que dan cuenta de diversos síntomas.
2. Falta de estudios de seguimiento caso - control y cohortes, desde el inicio de los síntomas, en preescolares (2 años o menos) que permitan diferenciar entre la evolución natural de la condición y las intervenciones con parámetros comparables.
3. Dificultad para realizar estudios con asentimiento o consentimiento de los pacientes y sus familias.

4. Ausencia de biomarcadores que permitan agrupar pacientes similares, con características clínicas más homogéneas, evaluables y reproducibles.
5. Falta de estudios aleatorizados, placebo controlados, doble ciego, y la dificultad para determinar la duración de los estudios, ya que la evolución de niños con TEA presenta modificaciones, no sólo atribuibles a las intervenciones farmacológicas, sino propias del desarrollo.
6. Los objetivos a considerar deben involucrar las necesidades de los pacientes y sus familias, para que ellos se interesen en participar en los estudios⁹.

El uso de fármacos, en la práctica, se basa en distintos criterios locales y en experiencias en un número limitado de pacientes, con criterios de selección clínicamente heterogéneos, que no son extrapolables a toda la población TEA, o con resultados no reproducibles¹¹⁻¹³, limitantes que no han permitido expandir el uso de terapias emergentes validadas en grupos específicos. Así los tratamientos conductuales, terapias de soporte y apoyo a nivel educacional, y el entrenamiento parental siguen siendo la base de las intervenciones en TEA^{13,14}, restringiendo las indicaciones farmacológicas a síntomas específicos o para potenciar la respuesta a las intervenciones terapéuticas no farmacológicas¹⁴⁻¹⁶. En la práctica se administran fármacos con diferentes grados de evidencia y sin guías de consenso que definan dosis, período de instalación, criterios de retiro, uso y registro de reacciones adversas para los síntomas centrales¹⁷.

La polifarmacia se presenta con frecuencia en pacientes con TEA a pesar de la poca evidencia que apoya esta práctica, varía en un amplio rango de registro entre un 9 y 87% de niños y adolescen-

Tabla 3. Potenciales blancos de farmacoterapia en investigación en trastornos del espectro autista

	Vías o mecanismos patogénicos	Tratamientos en evaluación
VARIANTES GENÉTICAS Y VÍAS INVOLUCRADAS		
Regulación de la transcripción y vías de señalización asociadas a quinasas	mTor, RAS, MAPK, Wnt (TSC, PTEN, NFM, Mc Phelan Dermid)	IGF-1 - rapamicina - everolimus - tideglusib - lovastatina
Remodelación de la cromatina y procesos epigenéticos	Neurogénesis y conectividad (SHANK3, KABUKI)	Inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), ácido valproico, AR-42, cuerpos cetónicos y sulforafano
Función sináptica	Canales iónicos, receptores de IGF-1, receptores NMDA, receptores GABA, receptor de glutamato, proteínas de ensamblaje y citoesqueleto	Moduladores de NMDA, arbaclofen, IGF-1, NAC, memantina, riluzole, ketamina, bumetanida
OTROS SISTEMAS		
Neuropéptidos	Receptor de Oxitocina, receptor de arginina/vasopresina	Oxitocina oral y TTA-121 (spray oxitocina endonasal)
Mecanismo inmunológico	Precusores de hormonas esteroideas, anticuerpo monoclonal contra IgE, reducción de colonización bacteriana Disbiosis intestinal Efecto antiinflamatorio	Pregnenolona, omalizumab minociclina, lactobacillus plantarum transplante microbiota fecal probiótico - L. Reuteri Omega 3 - 6

Basada en Baribeau D y Anagnostou E., 2022¹¹.

Tabla 4. Desafíos actuales para futuros estudios clínicos en trastornos del espectro autista

- Considerar heterogeneidad de los trastornos del espectro autista
- Mejorar traslación de estudios preclínicos a clínicos
- Definir biomarcadores validados y objetivos para el diagnóstico, estratificación sintomática, predicción del impacto tratamiento, detección de cambios precoces y sutiles, determinación del mecanismo blanco y la modulación del circuito neural involucrado
- Necesidad de mejorar criterios de valoración clínica (de entrada y salida)
- Priorización de “blancos” moleculares
- Diseños de ensayos más sólidos
- Cumplir con los requisitos normativos para las nuevas indicaciones terapéuticas
- Definir las prioridades en las terapias dirigidas a las comorbilidades
- Incorporar la perspectiva de los participantes / cuidadores
- Abordar los elementos éticos de la investigación

McCracken JT, et al.¹²

tes TEA en EE.UU., no tenemos reportes en Chile. Esta variación se debe a la definición variable entre 2 o más fármacos^{17,18}. En un esfuerzo por corregir esta situación, sociedades científicas e investigadores, grupos de asociaciones de padres y pacientes se han agrupado en equipos de redes de trabajo, como la “Reu-

nión de Nuevas Fronteras” sobre trastornos del neurodesarrollo organizada por el Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología en colaboración con AIMS-2-TRIALS (*Autism Innovative Medicine Studies-2-Trials*), que reunió a expertos europeos en genética del desarrollo y autismo, los directores de ensayos clínicos, procedentes del mundo académico, de la industria y de organismos reguladores, con el fin de mejorar estos proyectos de investigación. En este caso derivó en un proyecto en red entre el 2018 y 2023 para abordar la investigación desde la etapa prenatal del autismo.

Hemos seleccionado algunos artículos con evidencia para la utilización de ciertos fármacos para comorbilidades frecuentes. Se ha excluido la epilepsia dado que excede el objeto de esta revisión.

TRASTORNOS DE SUEÑO

MELATONINA

Los trastornos del sueño se presentan dos a tres veces con mayor frecuencia en niños con TEA, alcanzando al 50 a 80% de ellos^{19,20}. Reportan insomnio de conciliación en el 40% y alrededor del 36% de despertares frecuentes. El sueño tiene un rol en la regulación del metabolismo energético, endocrinológico, en el crecimiento pondo-estatural y la consolidación de la memoria²¹. El impacto en la calidad de vida de los niños y sus familias es significativo^{22,23}. Las alteraciones incluyen: menor eficiencia y alteración de la calidad del sueño, resistencia a dormir, despertares múltiples, ansiedad e imposibilidad de dormir solos^{24,25}, lo que facilita somnolencia e irritabilidad diurna^{24,26,27}. Insomnio de conciliación reportado por los padres y corroborado por estudios que muestran una ma-

yor latencia, menor tiempo de sueño con movimientos oculares rápidos (REM) y sueño total con frecuentes despertares^{26,28}.

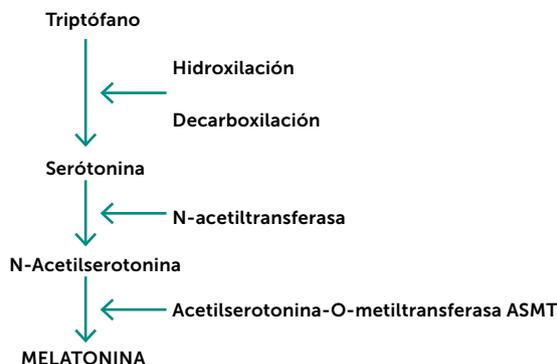
Pueden presentarse parasomnias (pesadillas, terrores nocturnos, síndrome de piernas inquietas). Hacia la adolescencia la principal dificultad es para conciliar el sueño ya sea por resistencia a irse a la cama, aumento de latencia del sueño, ansiedad o trastornos de ánimo^{24,29,30}.

El rol del sueño en el desarrollo y la plasticidad cerebral estaría avalado por investigación en modelos TEA en animales. Al igual que los seres humanos el sueño ocupa un rol en períodos críticos de la plasticidad cerebral³¹. El sueño REM facilita el desarrollo de la plasticidad cortical visual³² en felinos e inversamente, la privación de sueño en etapas precoces del desarrollo en roedores resulta en una alteración en la interacción social en la etapa adulta de ellos, asociado a una alteración en la corteza somatosensorial y vías gabaérgicas³²⁻³⁴.

La melatonina se produce principalmente en la epífisis a partir de triptófano, y regula el ciclo sueño-vigilia, a través del núcleo supraquiasmático y los genes reloj: *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*. El triptófano es hidroxilado y posteriormente descarboxilado a serotonina, la que es N-acetilada y convertida a melatonina por la acetil serotonina-O-metiltransferasa (ASMT) (figura 1), finalmente se metaboliza a nivel del hígado en el citocromo P450^{27,35}. Esta metabolización es rápida (40-60 min), ya sea endógena o exógena, lo que se correlaciona con la facilidad en la inducción del sueño, pero no en el sostenimiento de éste. En condiciones fisiológicas esta producción se mantiene entre las 08:00 PM, y 03:00 AM. La desregulación de esta vía se traduce en trastornos de sueño, como ocurre en muchos pacientes con TEA. La correlación de mutaciones y variantes en genes que intervienen en la vía del metabolismo o de la regulación de la melatonina modifican los patrones de sueño, como ha podido establecerse en algunos

Figura 1. Melatonina en los trastornos de sueño

SÍNTESIS DE MELATONINA



Poza JJ, et al. 2020⁴⁰.

pacientes con TEA, pero no en todos, por lo cual aún se estudian otros mecanismos asociados a esta correlación³⁶. La posible base genética podría ser apoyada por la evidencia de mediciones de niveles de melatonina bajos en madres de niños con TEA, lo que podría asociarse a un mayor riesgo en la descendencia del mismo déficit³⁷. El impacto de la melatonina en la regulación de ciclos circadianos, se postula involucrada más allá del sueño (figura 2)²⁷.

En un estudio del año 2000, se realizó medición de melatonina en 14 niños TEA comparados con 20 niños neurotípicos, y se demostró en todos ellos disminución de niveles de melatonina a través de todo el ciclo circadiano³⁸, lo que podría correlacionarse con una hipofunción de la glándula pineal. El uso de la melatonina se ha extendido ampliamente, se sugería un uso no mayor a 3 meses, sin embargo un estudio reciente evaluó calidad de sueño, índice de masa corporal y desarrollo en estatura, tras 2 años de uso de melatonina de liberación prolongada³⁹, en 80 niños con TEA entre 2 y 17,5 años, con tratamientos progresivos de 2, 5 y 10 mg en aumento en la semana 3 y 13. El sueño fue evaluado tras 2 años como satisfactorio, con una reducción de latencia del sueño y posterior sostenimiento de sueño. No hubo repercusión en índice de masa corporal, tampoco retraso de desarrollo puberal, ni otros efectos secundarios significativos, sólo somnolencia 6%, fatiga 4%. Es por tanto una recomendación segura para el tratamiento de trastornos de sueño en TEA.

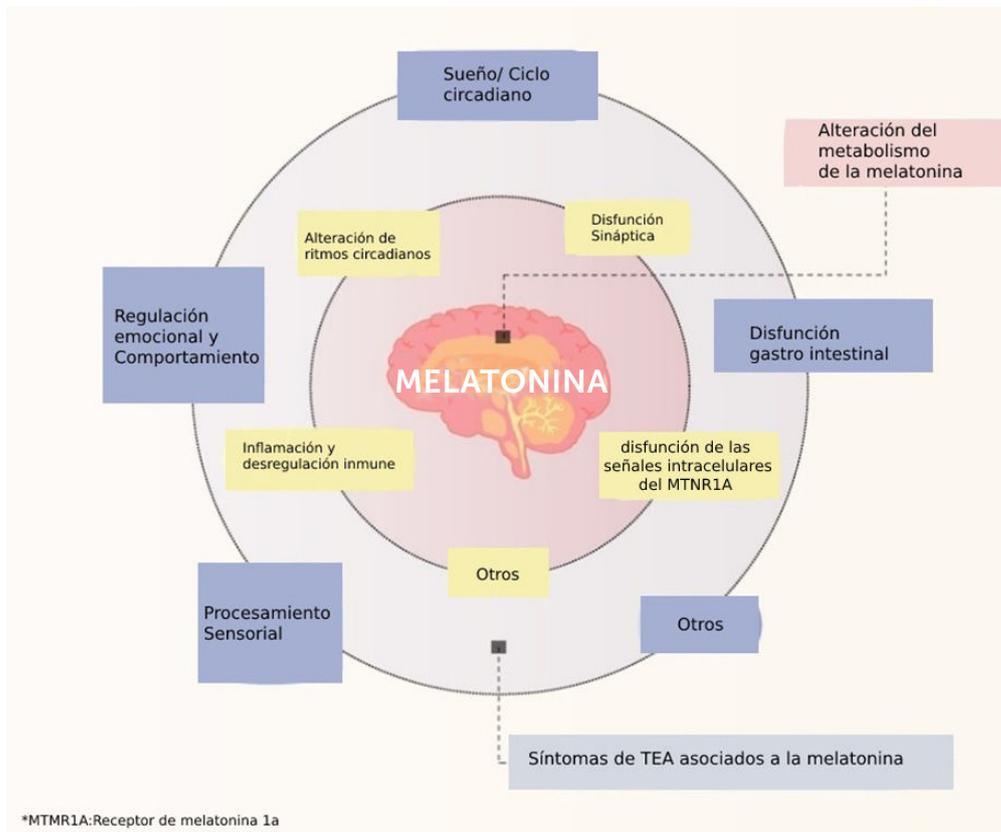
La dosis recomendada en lactantes y preescolares es 1 a 3 mg/noche, en niños mayores 2,5 a 5 mg/noche y en adolescentes entre 1 a 5 mg 30 a 60 min antes de acostarse⁴⁰.

TRAZODONA

La trazodona es un derivado de la triazolopiridina, aprobado por la FDA en 1982 para el tratamiento de la depresión en adultos. Funciona como antagonista del receptor de serotonina (5HT_{2A}) e inhibidor de la recaptación de la serotonina, tiene una actividad antihistamínica moderada, suprimirá la liberación de cortisol, ambos efectos favorecedores del sueño. Se utiliza habitualmente en el tratamiento del insomnio, especialmente en pacientes con una comorbilidad de depresión. En EE.UU. y Canadá, en estudios de prescripción "off label" en adolescentes y en pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), es el fármaco más prescrito en adolescentes (sobre 10 años) para insomnio según reporte de psiquiatras. No tiene evidencia en menores de 15 años, ni en TEA, reportes de casos en síndrome de Angelman y Smith Magenis. Trazodona disminuye la latencia del sueño y mejora la duración del sueño y el funcionamiento diurno, los efectos secundarios de la trazodona son la somnolencia diurna, dolor de cabeza e hipotensión ortostática^{29,41}.

Hay reportes de uso de gabapentina en insomnio en un grupo de 23 niños (83% con trastorno de neurodesarrollo) con buena respuesta en dosis de 3 a 7,5 mg/kg, máximo 15 mg/kg.

Figura 2. Posibles mecanismos asociados a metabolismo y acciones de la melatonina



*MTNR1A receptor de melatonina 1A.
Traducido de Wu ZY. et al. (2020)²⁷.

Tiene un buen perfil de tolerancia y puede ser útil en comorbilidad con epilepsia²⁹.

Es recomendable siempre realizar higiene de sueño y descartar déficit de hierro, a través de medición de ferritina, en especial si hay selectividad o restricciones alimentarias y/o diarrea recurrente.

TRATAMIENTO DE LA IRRITABILIDAD Y LA AGRESIÓN ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos se recetan ampliamente a los pacientes con la condición de TEA, generalmente dirigidos a la irritabilidad, descontrol de impulsos y agresión.

RISPERIDONA

La risperidona fue aprobada por la FDA en el 2006 para el tratamiento de la irritabilidad relacionada con el TEA en niños a partir de los 5 años, actuando principalmente como antagonista de los receptores dopaminérgicos D2, y 5-HT₂ serotoninérgicos. Es el medicamento más ampliamente estudiado en TEA. Las dosis oscilan entre 0,5 y 3,5 mg en total por día. Un estudio doble ciego de 8 semanas de tratamiento de risperidona versus placebo en 101 niños con TEA observó una mejoría significativa asociada

con risperidona por sobre placebo en síntomas como irritabilidad, conductas autoagresivas, estereotipias e hiperactividad^{42,43}.

Otro estudio de tratamiento, completó 24 semanas de tratamiento con risperidona y se realizó una interrupción controlada de la misma, al comparar la respuesta con placebo en 24 niños y adolescentes con TEA demostrándose una tasa de recaída del 67% para los que utilizaban placebo, versus una tasa de recaída del 25% para los que continuaron con risperidona⁴⁴.

En cuanto a dosis, otro estudio demostró que, en comparación con el placebo, a dosis de risperidona entre 1,25 a 1,75 mg/día mejora la irritabilidad y el funcionamiento global, pero a dosis más bajas (0,25 o 0,75 mg/día) no se obtienen efectos similares³. La mayoría de los estudios informaron varios efectos secundarios de utilización de la risperidona, como son: somnolencia, fatiga, aumento del apetito, aumento de peso y niveles elevados de prolactina en el grupo de tratamiento con risperidona⁴⁵.

ARIPIPAZOL

El aripiprazol fue aprobado por la FDA en el año 2009 para el tratamiento de la irritabilidad asociada al TEA entre 6 a 17 años. El

aripiprazol es un agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina y 5HT1a de la serotonina y antagonista de los receptores 5HT2a de la serotonina.

Los principales estudios que condujeron a la aprobación de aripiprazol mostraron eficacia en el rango de 5 a 15 mg por día⁴². Otro ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con seguimiento a 8 semanas, en niños de 6 a 17 años, aleatorizados a 3 grupos: con dosis fija (n=166), flexible (n=47) y placebo (n=52), mostró una mejoría significativa con respecto al placebo en las puntuaciones de calidad de vida global infantil, tanto como, en las subescalas de funcionamiento emocional y cognitivo. Aripiprazol mejoró síntomas como la irritabilidad, disminuyó la hiperactividad y mejoró el funcionamiento global, siendo bien tolerado en la población pediátrica con TEA⁴⁶.

En otro estudio en Japón se realizó tratamiento a niños entre 6-17 años, por 8 semanas, con dosis variables entre 1-15 mg/día (n=47) y grupo placebo (n=45), con mejoría de la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) y en la Escala de Conductas Disruptivas, (ABC) subescala irritabilidad desde la semana 2 a la 8⁴⁷. Los efectos secundarios comunes en los ensayos de aripiprazol fueron sedación, somnolencia, aumento de peso, aumento del apetito, vómitos y síntomas extrapiramidales. Se informó una reducción significativa de las lipoproteínas de alta densidad, pero solo se observó un leve aumento en el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad, los triglicéridos y la glicemia en sangre⁴⁸. No se observaron diferencias significativas en cuanto a sintomatología de irritabilidad en un ensayo comparado entre risperidona y aripiprazol⁴², pero presentó un perfil de menores efectos secundarios y aumento de peso.

Existen pocos estudios en grupos pequeños de pacientes para otros antipsicóticos de segunda generación como quetiapina, olanzapina, ziprasidona, lurasidona y paliperidona⁴², en los últimos dos, sólo reportes de casos.

La olanzapina en un estudio doble ciego controlado con placebo de 11 niños entre 6 y 14 años, durante 6 semanas, mostró mejoría en la escala de impresión clínica global infantil (CGI-S)⁴³. La olanzapina se asoció con un aumento de peso significativo. En un estudio de 13 semanas con 40 adolescentes, produjo reducciones en todas las subescalas de sintomatología. El aumento de peso significativo a menudo limita el uso crónico de olanzapina, pese a presentar mejoras en el comportamiento en personas con TEA^{42,43}. En algunos estudios se ha demostrado que la metformina en asociación a olanzapina es bien tolerada y eficaz en disminuir el aumento de peso o mantener las mejoras previas en el peso en niños y adolescentes con TEA^{49,50}, pero se recomienda manejo nutricional preventivo si no existe opción al uso de olanzapina.

Clozapina, generalmente no se utiliza como primera línea de tratamiento, debido al potencial de eventos adversos significativos,

como agranulocitosis y miocarditis. Se ha usado en pacientes con TEA refractarios al tratamiento previo, que muestran conductas disruptivas significativas^{42,43}. En dos estudios retrospectivos (n=6, n=12) se observó una disminución significativa de las agresiones, una disminución en el número total de psicofármacos y de dosis administradas^{51,52}.

Un estudio de casos en cinco adolescentes con discapacidad e irritabilidad refractaria al tratamiento con risperidona y aripiprazol mostró que la titulación rápida de clozapina fue efectiva y tolerada en un entorno hospitalario⁵³. Los efectos secundarios comunes asociados a clozapina incluyen aumento de peso, constipación, síndrome metabólico y somnolencia^{42,43}. El control con hemograma seriado es requerido para evaluar el riesgo de agranulocitosis y representa una barrera significativa para el uso de clozapina en personas con TEA.

ANTIPSIKÓTICOS INYECTABLES DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Los niños con discapacidad intelectual o conductas disruptivas graves a menudo tienen dificultades para ingerir los fármacos y cumplir con la administración diaria de medicamentos, lo que puede empeorar en el contexto de la irritabilidad. Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada podrían proporcionar una solución a estas dificultades, se ha extendido su uso desde la experiencia en pacientes con esquizofrenia.

En un estudio prospectivo abierto de 8 semanas de paliperidona en 25 adolescentes TEA entre 12 y 21 años, el 84% de los pacientes respondieron significativamente a la escala CGI-Irritabilidad. Se registraron síntomas extrapiramidales de leves a moderados en cuatro participantes y una ganancia de peso media de 2,2 ± 2,6 kg.⁵⁴.

Si bien no hay estudios que analicen la administración de antipsicóticos inyectables de liberación prolongada en niños y adolescentes con TEA específicamente, el trabajo en otros trastornos psiquiátricos como esquizofrenia sugiere que podrían ser seguros y bien tolerados, con perfiles de efectos secundarios similares a los de los medicamentos orales y asociados a una mejor adherencia y menores costos económicos de tratamiento⁴².

ANTIDEPRESIVOS

Depresión y Ansiedad

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se consideran de primera línea en el tratamiento de muchos trastornos del estado de ánimo y ansiedad en personas con desarrollo típico. La evidencia, sin embargo, no respalda el uso de los ISRS para el tratamiento de los síntomas centrales de los TEA en la niñez y la adolescencia temprana, incluidos los comportamientos repetitivos^{42,55}. Aun así son una herramienta en la práctica clínica en casos de comorbilidad (Tabla 5)⁵⁵. Se suma a esto que es más probable que los pacientes con TEA experimenten eventos adversos con los ISRS, como son alteraciones gastrointestinales y la

activación del comportamiento, lo que puede llevar a empeorar la irritabilidad y la agresión⁴². La fluoxetina ha demostrado eficacia para reducir los comportamientos repetitivos en dos ensayos controlados con placebo a pequeña escala en pacientes con TEA (uno con adultos, el otro con adolescentes)^{42,55}. Sin embargo, un estudio más grande de 158 jóvenes con TEA no demostró mejoría en los comportamientos repetitivos con fluoxetina en comparación con el placebo⁵⁶. Un ensayo a gran escala controlado con placebo en 149 jóvenes con TEA también encontró que el citalopram no fue efectivo para reducir el comportamiento repetitivo y hubo una alta incidencia de síntomas de activación del comportamiento y efectos secundarios gastrointestinales⁵⁷. En un ensayo pequeño (n=30), de 12 semanas, placebo-controlado, el tratamiento con fluvoxamina en adultos con TEA dio como resultado una mejora en los pensamientos repetitivos, el comportamiento desadaptativo y las agresiones⁴².

Con el fármaco mirtazapina, existen estudios limitados en la población con TEA infantil. En un estudio abierto de niños, jóvenes y adultos con TEA, incluido autismo clásico, el 36 % de los participantes respondieron a mirtazapina en la escala de CGI-I⁵⁸. También hay alguna evidencia de que la mirtazapina puede ser útil para reducir las conductas autoestimulatorias compulsivas en personas con TEA, (n=10) entre 5 y 18 años⁵⁹.

ESTABILIZADORES DE ÁNIMO

Conductas disruptivas / agresivas –T. Bipolar

Los medicamentos estabilizadores del ánimo, como los anticonvulsivantes y el litio, pueden utilizarse en pacientes con TEA para tratar la desregulación del comportamiento, el trastorno bipolar co-mórbido u otro comportamiento disruptivo, pero los estudios no son concluyentes. El ácido valproico en monoterapia (n=30), entre 6 y 20 años de edad, con conductas autoagresivas, con niveles plasmáticos sobre 75 µg/mL, no demostró disminuir significativamente la irritabilidad en niños y adolescentes con TEA⁶⁰.

Ensayos de monoterapias con lamotrigina (n=27) entre 3 y 11 años, doble ciego se trataron por 8 semanas y se evaluó respuesta 4 semanas después, sin cambios significativos. Levetiracetam no mostró eficacia para mejorar la irritabilidad en niños con TEA (n=20) entre 5 y 17 años⁶¹.

El litio, como estabilizador del estado de ánimo aprobado para el tratamiento de la manía asociada con el trastorno bipolar, en un estudio de 30 adolescentes con TEA hospitalizados en unidad de atención conductual especializadas en autismo⁶², mostró una mejoría clínica en el 44% de los pacientes, ésta mejoría se asoció significativamente con la disminución de síntomas maníacos/eufóricos previos al tratamiento⁶². Los desafíos para el uso de litio en los TEA incluyen la necesidad de monitorear los niveles plasmáticos, los riesgos de alteraciones tiroideas y renales, entre otros efectos adversos⁴².

PSICOESTIMULANTES

Tratamiento de la hiperactividad y la falta de atención

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se asocia con una amplia comorbilidad psiquiátrica, incluido el trastorno del espectro autista (TEA) y se cree que alrededor del 30 al 75% de las personas con TDAH cumplen los criterios de TEA¹¹. Los síntomas de hiperactividad e impulsividad pueden ser significativamente perjudiciales⁶³.

Existen múltiples estudios sobre metilfenidato y una reducción de esta sintomatología en niños y adolescentes con TEA tratados. Con tratamiento precoz de metilfenidato en adolescentes con autismo y trastornos relacionados (n=82), se demostró una tasa de respuesta clínica del 49% (definida por una reducción de $\geq 25\%$ en la subescala de hiperactividad) con una tasa de abandono del 18% debido a reacciones adversas, más comúnmente irritabilidad. Si bien el uso de metilfenidato se asoció con una mejoría clínica significativa en comparación con el placebo, la tasa de respuesta y el perfil de tolerabilidad de metilfenidato en adolescentes con autismo no fueron tan eficaces como en estudios similares de adolescentes con TDAH, pero sin autismo. Los estudios no han demostrado que el metilfenidato tenga beneficios para otras conductas, como las estereotipias, los comportamientos repetitivos y conductas oposicionistas en el contexto de autismo. Los efectos adversos con el uso de metilfenidato en el autismo son comunes, como son la disminución del apetito, insomnio e irritabilidad, algunos estudios postulan que estas reacciones adversas son más frecuentes en las personas con TEA y TDAH que en las personas que sólo presentan TDAH⁴². La investigación sobre el uso de psicoestimulantes en adultos con TEA y TDAH es bastante limitada, sin embargo, una revisión retrospectiva (que incluyó el tratamiento con metilfenidato, dextroamfetamina, atomoxetina y bupropión) reportó que tanto los grupos de TDAH como los de TEA más TDAH experimentaron resultados similares en niveles de eficacia del tratamiento y efectos adversos⁴². La atomoxetina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina aprobado para el tratamiento del TDAH, ha demostrado resultados clínicos mixtos en personas con TEA^{64,65}.

En relación a la clonidina y guanfacina, medicamentos agonistas del receptor alfa 2A, evaluados en 62 niños con edad media de 8,5 años, por 8 semanas, se observó utilidad para reducción de la hiperactividad (44% vs 13% grupo placebo), con una tasa de respuesta positiva en la escala CGI-I (50% vs 9% grupo placebo) en mejorar la atención en pacientes con TEA. Sin embargo, su vida media corta y el efecto secundario de la sedación e hipotensión, pueden limitar su utilidad clínica para los síntomas de hiperactividad durante el día⁶⁶.

Los pacientes con TDAH y TEA con comorbilidad tienen un deterioro más severo a nivel de grupo, por ejemplo, con respecto al funcionamiento adaptativo y el control ejecutivo. Debido a la falta

Tabla 5. Dosis de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes con trastornos del espectro autista (TEA)

Fármaco	Dosis Inicial	Dosis Máxima
Sertralina	12,5 – 25,0 mg	200 mg
Fluoxetina	2,5 – 5,0 mg	60 mg
Citalopram	2,5 – 5,0 mg	40 mg
Escitalopram	1,25 – 2,50 mg	20 mg

Vasa et al.⁵⁵.

de tratamientos eficaces para los síntomas centrales de TEA, sería importante optimizar el tratamiento de las comorbilidades. Algunos estudios mostraron que los medicamentos para el TDAH fueron menos tolerados en niños y adolescentes con TEA, presentando mayores tasas de abandono debido a efectos secundarios⁶⁷.

Los ensayos clínicos aleatorizados disponibles muestran que los medicamentos para el TDAH, por ejemplo, el metilfenidato y atomoxetina mejoran los síntomas del TDAH en niños y adolescentes con TEA.

DESARROLLO DE FÁRMACOS Y TERAPIAS EMERGENTES N-ACETILCISTEINA

La N-acetilcisteína (NAC) participa en la regulación de los niveles de glutamato extracelular y actúa como antioxidante en la restauración del glutatión intracelular. Se ha planteado la hipótesis de que el estrés oxidativo debido a la deficiencia de glutatión es un posible factor causal en la patogenia del trastorno del espectro autista^{11,68}. El glutatión también se ha relacionado con las frecuentes disfunciones gastrointestinales e inmunológicas en las personas con TEA. Por lo tanto, la NAC puede servir como una posible opción de tratamiento debido a su importante papel limitante en el metabolismo del glutatión.

NAC tiene evidencia mixta para su uso en TEA. Una revisión de 2012 en jóvenes con diagnóstico TEA (n=33, entre 3 a 10 años) observó una reducción en la irritabilidad, en el comportamiento repetitivo y la hiperactividad⁶⁸. Dos estudios en adolescentes con TEA, el primero con 31 niños entre 4 y 12 años⁶⁹ y un segundo estudio 102 niños entre 3 y 9 años⁷⁰, no demostraron mejoría clínica significativa.

Un estudio realizado en el 2015, (n=40 pacientes, entre 4 y 12 años) que compara 2 grupos: 1) risperidona más NAC y; 2) risperidona más placebo, a dosis de NAC de 600 a 900 mg/día, con dosis de risperidona de 1 a 2 mg/día, mostró disminución de la puntuación de la subescala de irritabilidad desde el inicio a las 5 y 10 semanas de observación. La N-acetilcisteína se puede considerar como una terapia coadyuvante para TEA con resultados terapéuticos beneficiosos⁷¹. Se requieren más estudios para valorar el uso regular de NAC.

BALOVAPTAN

El balovaptán pretende tratar el autismo modulando la actividad de la vasopresina, una hormona que surgió por primera vez como posible objetivo farmacológico en este trastorno hace unos años. Bloquea la actividad del subtipo de receptor de vasopresina V1a y actualmente se encuentra en investigación, desafortunadamente un reporte de estudio multinacional, placebo controlado, en 322 pacientes por 24 semanas con este fármaco en adultos TEA, administrando 10 mg VO, desarrollado entre 2018-2020, no mostró respuesta en potenciar sociabilidad⁷².

KETAMINA, RILUZOLE, MEMANTINA

Ketamina, antagonista del NMDA (N-metil-D-aspartato), utilizado en neuropsiquiatría dada su capacidad para inducir un efecto antidepresivo rápido. Tiene un mecanismo de acción único que incluye el bloqueo de los receptores NMDA¹¹ y la modulación de su frecuencia de activación⁷³. Se utiliza clínicamente para procedimientos anestésicos. Existen algunos estudios de casos que muestran beneficios agudos en TEA⁷⁴. La revisión de un ensayo cruzado, controlado y aleatorizado reciente no encontró diferencias significativas en los síntomas de retraimiento social o de alteraciones conductuales relacionadas con los TEA luego de recibir dos dosis de ketamina intranasal⁷⁴. En general, el tratamiento fue bien tolerado, observándose algunos cambios transitorios en la frecuencia cardíaca/presión arterial durante el tratamiento activo. Requiere mayores estudios.

Riluzole modularía la excitotoxicidad inducida por glutamato e inhibiría la liberación de glutamato del terminal presináptico. Es un agente aprobado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, presenta un perfil bien tolerado clínicamente y se ha intentado evaluar su efecto en trastorno obsesivo compulsivo y en la irritabilidad asociada con el TEA (n=8) en un estudio doble ciego- placebo controlado por 12 semanas, sin impacto significativo en la irritabilidad⁷⁵. Un estudio de resonancia magnética funcional y espectroscopía mostró que la administración de riluzole tenía la capacidad de cambiar la conectividad pre-frontal y un índice inhibitorio, definido por la relación GABA/GABA + glutamato, medido con espectroscopía, en forma opuesta a lo que ocurre en neuroimágenes en 17 pacientes adultos con TEA comparados con grupo control neurotípico⁷⁶, lo que podría indicar que la respuesta esperada en pacientes TEA es diferente a grupos neurotípicos para el mismo agente, lo que podría explicar que algunos potenciadores gabaérgicos, benzodiazepinas o D-cicloserina por ejemplo, tengan respuestas desfavorables clínicamente⁷⁶. Esto recalca la necesidad de estudios funcionales en estos grupos específicos.

Memantina es un antagonista no competitivo de NMDA¹¹ que está aprobado para el tratamiento adyuvante de la enfermedad de Alzheimer. También puede tener alguna actividad en otros sitios receptores, incluidos los de la serotonina, la dopamina y la

acetilcolina. A pesar de algunos beneficios del tratamiento con memantina en ensayos abiertos en TEA^{77,78}, y en síndrome de X frágil⁷⁹, los estudios de seguimiento han sido poco concluyentes. Dos ensayos controlados aleatorios no han mostrado mejoras significativas en los criterios de los dominios de síntomas centrales del TEA^{80,81}. También hay datos teóricos y preclínicos que sugieren que la memantina puede ser específicamente útil en personas con mutaciones del gen *GRIN2B* que afectan la función del receptor NMDA^{82,83}.

Si bien los datos publicados hasta la fecha parecen en su mayoría negativos con respecto a los criterios de valoración asociados con los TEA, varios ensayos adicionales de memantina en los TEA están en proceso.

CANNABINOIDES

El sistema endocanabinoide está involucrado en la interacción social y las respuestas emocionales, se está investigando como un componente de la fisiopatología subyacente del TEA. Se postula que los productos de cannabidiol (CBD) tendrían efectos neuroprotectores y antiinflamatorios, así como la capacidad de modular las vías de señalización de los endocannabinoides. Se han observado beneficios principalmente en los síntomas asociados, incluidos el sueño, la hiperactividad y las conductas de descontrol de impulsos/ira. En un estudio doble ciego controlado por placebo entre dos soluciones de cannabinoides orales en 150 participantes (de 5 a 21 años) con TEA, que fueron tratados por 12 semanas, luego retiro por 4 semanas y administración cruzada por 12 semanas más⁸⁴.

En los resultados se observó una mejoría en el comportamiento disruptivo en la escala CGI-I. No hubo eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos comunes incluyen somnolencia y disminución del apetito. Las limitaciones del estudio son secundarias a la falta de datos farmacocinéticos, al amplio rango de edades de los participantes y niveles funcionales entre ellos. Este estudio proporciona evidencia de que el cannabidiol administrado durante 3 meses, sería bien tolerado. Las pruebas sobre la eficacia de estas intervenciones son mixtas e insuficientes. Se recomiendan estudios con mayor número de participantes, corroborar con estudios funcionales de impacto de cannabinoides en TEA^{84,85}. No hay recomendaciones de consenso sobre uso en TEA actualmente.

Para revisar otros neuropéptidos en investigación, balovaptan, melanocortina que no presentan validación clínica aún, recomendamos revisar referencia recomendada⁸⁶.

CONCLUSIONES

Si bien se han logrado avances significativos en el manejo de medicamentos para el comportamiento en personas con TEA, se requieren mayores estudios, dirigidos a subgrupos mejor definidos, con blancos específicos de tratamiento, para apoyar las múltiples necesidades de estos pacientes.

Consideraciones futuras en el descubrimiento de fármacos para los pacientes con TEA requieren de innovación y colaboración multidisciplinaria constante. Los dos tratamientos aprobados por la FDA para la irritabilidad en jóvenes con TEA están marcados por perfiles de efectos adversos significativos, como el aumento de peso y obesidad. La capacidad de predecir y luego manejar de manera efectiva los efectos adversos asociados en personas con autismo requiere una investigación más específica. En este sentido, el estudio para evaluar posibles enfoques sin utilización de antipsicóticos para el tratamiento de la irritabilidad sigue siendo limitado y no ha tenido un éxito significativo hasta la fecha. Aún faltan estudios para el manejo farmacológico de la ansiedad asociada a TEA y posiblemente de la búsqueda dirigida de la ansiedad en los pacientes TEA como comorbilidad. No se ha logrado aún desarrollar terapias con medicamentos dirigidos para los síntomas centrales del autismo, incluido el deterioro social, los comportamientos repetitivos que interfieren y/o los problemas de comunicación. Es probable que estas dificultades requieran un nuevo enfoque de los TEA como una construcción para el desarrollo de tratamientos dirigidos. El éxito del tratamiento farmacológico de los síntomas "centrales" en el autismo probablemente se basará en los esfuerzos de subtipificación biológica basados en la evidencia que coincidan con porcentajes potencialmente pequeños de personas con autismo que comparten características fisiopatológicas comunes con un fármaco dirigido específico o una terapia de combinación de fármacos. Este enfoque terapéutico deberá basarse en el desarrollo de biomarcadores para demostrar un cambio funcional a nivel cerebral. No adoptar este enfoque puede resultar en tratamientos "prometedores" que inevitablemente pierden fuerza en los ensayos a gran escala que se realizan en pacientes TEA fisiológica y fenotípicamente diversos.

Declaración de conflicto de interés

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. DSM-5™*. 2013.
- Xu G, Strathearn L, Liu B, O'Brien M, Kopelman TG, Zhu J, et al. Prevalence and Treatment Patterns of Autism Spectrum Disorder in the United States, 2016. *JAMA Pediatr.* 2019;173(2):153-159. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.4208.
- Dietz PM, Rose CE, McArthur D, Maenner M. National and State Estimates of Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2020;50(12):4258-4266. doi: 10.1007/s10803-020-04494-4.
- May T, Brignell A, Williams K. Autism Spectrum Disorder Prevalence in Children Aged 12-13 Years From the Longitudinal Study of Australian Children. *Autism Res.* 2020;13(5):821-827. doi: 10.1002/aur.2286.
- Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, et al. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(5):459-465. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.38.
- Sasayama D, Kuge R, Toibana Y, Honda H. Trends in Autism Spectrum Disorder Diagnoses in Japan, 2009 to 2019. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e219234. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.9234
- Ghosh A, Michalon A, Lindemann L, Fontoura P, Santarelli L. Drug discovery for autism spectrum disorder: challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(10):777-790. doi: 10.1038/nrd4102.
- Lee YI, Oh SH, Park C, Hong M, Lee AR, Yoo HJ, et al. Advanced pharmacotherapy evidenced by pathogenesis of autism spectrum disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2014;12(1):19-30. doi: 10.9758/cpn.2014.12.1.19.
- Liu X, Lin J, Zhang H, Khan NU, Zhang J, Tang X, et al. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder-Current Progress of Mechanisms and Biomarkers. *Front Psychiatry.* 2022;13:813304. doi: 10.3389/fpsy.2022.813304.
- Popow C, Ohmann S, Plener P. Practitioner's review: medication for children and adolescents with autism spectrum disorder (ASD) and comorbid conditions. *Neuropsychiatr.* 2021;35(3):113-134. doi: 10.1007/s40211-021-00395-9.
- Baribeau D, Anagnostou E. Novel treatments for autism spectrum disorder based on genomics and systems biology. *Pharmacol Ther.* 2022;230:107939. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107939.
- McCracken JT, Anagnostou E, Arango C, Dawson G, Farchione T, Mantua V, et al.; ISCTM/ECNP ASD Working Group. Drug development for Autism Spectrum Disorder (ASD): Progress, challenges, and future directions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;48:3-31. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.05.010.
- Thabrew H, Viswanathan A, Eggleston M, Moor S, Chinn D. Consensus or chaos: Survey of prescribing practices of New Zealand child and adolescent psychiatrists for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord.* 2020;74:101553. doi: 10.1016/j.rasd.2020.101553
- Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(2):237-257. doi: 10.1016/j.jaac.2013.10.013.
- Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD009260. doi: 10.1002/14651858.CD009260.pub3.
- Baribeau DA, Anagnostou E. An update on medication management of behavioral disorders in autism. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(3):437. doi: 10.1007/s11920-014-0437-0.
- Feroe AG, Uppal N, Gutiérrez-Sacristán A, Mousavi S, Greenspun P, Surati R, et al. Use in the Management of Comorbidities Among Individuals With Autism Spectrum Disorder From a Large Nationwide Insurance Database. *JAMA Pediatr.* 2021;175(9):957-965. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1329.
- Ritter C, Hewitt K, McMorris CA. Psychotropic Polypharmacy Among Children and Youth with Autism: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2021;31(4):244-258. doi: 10.1089/cap.2020.0110.
- Wiggs L, Stores G. Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: insights using parent report and actigraphy. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(6):372-380. doi: 10.1017/s0012162204000611
- Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2018;32(1):3-29. doi: 10.1177/0269881117741766.
- Couturier JL, Speechley KN, Steele M, Norman R, Stringer B, Nicolson R. Parental perception of sleep problems in children of normal intelligence with pervasive developmental disorders: prevalence, severity, and pattern. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(8):815-822. doi: 10.1097/01.chi.0000166377.22651.87.
- Owens JA, Fernando S, Mc Guinn M. Sleep disturbance and injury risk in young children. *Behav Sleep Med.* 2005;3(1):18-31. doi: 10.1207/s15402010bsm0301_4.
- Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *J Sleep Res.* 2008;17(2):197-206. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00650.x. Erratum in: *J Sleep Res.* 2012;21(2):231.
- Souders MC, Mason TB, Valladares O, Bucan M, Levy SE, Mandell DS, et al. Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep.* 2009;32(12):1566-1578. doi: 10.1093/sleep/32.12.1566.
- Tudor ME, Hoffman CD, Sweeney DP. Children with autism: sleep problems and symptom severity. *Focus Autism Other Dev Disabl.* 2012;27:254-62. doi: 10.1177/1088357612457989
- Sikora DM, Johnson K, Clemons T, Katz T. The relationship between sleep problems and daytime behavior in children of different ages with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2012 Nov;130 Suppl 2:S83-90. doi: 10.1542/peds.2012-0900F.
- Wu ZY, Huang SD, Zou JJ, Wang QX, Naveed M, Bao HN, Wang W, Fukunaga K, Han F. Autism spectrum disorder (ASD): Disturbance of the melatonin system and its implications. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110496. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110496.
- 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(8):1729-1737; author reply 1738. doi: 10.1007/s10803-011-1418-3.
- Rana M, Kothare S, DeBassio W. The Assessment and Treatment of Sleep Abnormalities in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Review. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021;30(1):25-35.
- Baker E, Richdale A, Short M, Gradisar M. An investigation of sleep patterns in adolescents with high-functioning autism spectrum disorder compared with typically developing adolescents. *Dev Neurorehabil.* 2013;16(3):155-165. doi: 10.3109/17518423.2013.765518.
- Park EJ, Park YM. Melatonin and Sleep Problems in Children with Autism Spectrum Disorder. *Chronobiol Med.* 2020;2(2):47-51. doi: 10.33069/cim.2020.009.
- Wintler T, Schoch H, Frank MG, Peixoto L. Sleep, brain development, and autism spectrum disorders: Insights from animal models. *J Neurosci Res.* 2020;98(6):1137-1149. doi: 10.1002/jnr.24619.

33. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in Autism Spectrum Disorders. *Curr Clin Pharmacol*. 2014;9(4):326-334. doi: 10.2174/15748847113086660072.
34. Jones CE, Opel RA, Kaiser ME, Chau AQ, Quintana JR, Nipper MA, et al. Early-life sleep disruption increases parvalbumin in primary somatosensory cortex and impairs social bonding in prairie voles. *Sci Adv*. 2019;5(1):eaav5188. doi: 10.1126/sciadv.aav5188.
35. Pagan C, Delorme R, Callebort J, Goubran-Botros H, Amsellem F, Drouot X, et al. The serotonin-N-acetylserotonin-melatonin pathway as a biomarker for autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2014;4(11):e479. doi: 10.1038/tp.2014.120.
36. Veatch OJ, Pendergast JS, Allen MJ, Leu RM, Johnson CH, Elsea SH, et al. Genetic variation in melatonin pathway enzymes in children with autism spectrum disorder and comorbid sleep onset delay. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(1):100-110. doi: 10.1007/s10803-014-2197-4.
37. Braam W, Ehrhart F, Maas APHM, Smits MG, Curfs L. Low maternal melatonin level increases autism spectrum disorder risk in children. *Res Dev Disabil*. 2018;82:79-89. doi: 10.1016/j.ridd.2018.02.017.
38. Kulman G, Lissoni P, Rovelli F, Roselli MG, Brivio F, Sequeri P. Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuro Endocrinol Lett*. 2000;21(1):31-34.
39. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Bredy J, Nir T, et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;60(2):252-261.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2019.12.007.
40. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O; en representación del Grupo de estudio de insomnio de la Sociedad Española de Sueño (SES). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018;S0213-4853(18)30200-30207. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2018.08.002.
41. Boaf A, Greenham S, Sullivan M, Bazaid K, Suntharalingam S, Silbermangel L, et al. Medications for sleep disturbance in children and adolescents with depression: a survey of Canadian child and adolescent psychiatrists. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2020;14:10. doi: 10.1186/s13034-020-00316-8.
42. Henneberry E, Lamy M, Dominick KC, Erickson CA. Decades of Progress in the Psychopharmacology of Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2021;51(12):4370-4394. doi: 10.1007/s10803-021-05237-9.
43. McClellan L, Pedapati E, Wink L, Erickson C. Evidence-Based Pharmacotherapy for Autism Spectrum Disorders. *Curr Treat Options Psych*. 2016;3(2):161-181. doi: 10.1007/s40501-016-0077-6.
44. Hoekstra PJ, Troost PW, Lahuus BE, Mulder H, Mulder EJ, Franke B, et al. Risperidone-induced weight gain in referred children with autism spectrum disorders is associated with a common polymorphism in the 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(6):473-477. doi: 10.1089/cap.2009.0071.
45. Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, McDougle CJ, Aman MG, Tierney E, et al. Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):545-550. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.032.
46. 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(4):980-992. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.023.
47. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017;48(5):796-806. doi: 10.1007/s10578-016-0704-x.
48. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, et al. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1270-1276. doi: 10.4088/JCP.09m05933.
49. Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, Sanders KB, Shui A, Hollway JA, et al. Metformin for Treatment of Overweight Induced by Atypical Antipsychotic Medication in Young People With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(9):928-937. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1232. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2016;73(12):1295.
50. Wink LK, Adams R, Pedapati EV, Dominick KC, Fox E, Buck C, et al. Brief Report: Metformin for Antipsychotic-Induced Weight Gain in Youth with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(7):2290-2294. doi: 10.1007/s10803-017-3132-2. PMID: 28447303.
51. Beherec L, Lambrey S, Quilici G, Rosier A, Falissard B, Guillin O. Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(3):341-344. doi: 10.1097/JCP.0b013e318218f4a1.
52. Rothärmel M, Szymoniak F, Pollet C, Beherec L, Quesada P, Leclerc S, et al. Eleven Years of Clozapine Experience in Autism Spectrum Disorder: Efficacy and Tolerance. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(6):577-581. doi: 10.1097/JCP.0000000000000955.
53. Wink LK, Badran I, Pedapati EV, Sorensen R, Benton SC, Johnson MC, et al. Clozapine for Drug-Refractory Irritability in Individuals with Developmental Disability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(9):843-846. doi: 10.1089/cap.2015.0216.
54. 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(2):237-245. doi: 10.1007/s00213-012-2711-3.
55. Vasa RA, Mazurek MO, Mahajan R, Bennett AE, Bernal MP, Nozzolillo AA, et al. Assessment and Treatment of Anxiety in Youth With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2016;137 Suppl 2:S115-S123. doi: 10.1542/peds.2015-2851J.
56. Herscu P, Handen BL, Arnold LE, Snape MF, Bregman JD, Ginsberg L, et al.; Autism Speaks Autism Clinical Trials Network. The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Low Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2020;50(9):3233-3244. doi: 10.1007/s10803-019-04120-y.
57. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al.; STAART Psychopharmacology Network. 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(6):583-590. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.30.
58. 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):267-277. doi: 10.1089/10445460152595586.
59. Coskun M, Karakoc S, Kircelli F, Mukaddes NM. Effectiveness of mirtazapine in the treatment of inappropriate sexual behaviors in individuals with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(2):203-206. doi: 10.1089/cap.2008.020.
60. Helligs JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(4):682-692. doi: 10.1089/cap.2005.15.682.
61. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(2):175-181. doi: 10.1023/a:1010799115457.
62. Siegel M, Beresford CA, Bunker M, Verdi M, Vishnevetsky D, Larsson C, et al. Preliminary investigation of lithium for mood disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Child*

- Adolesc Psychopharmacol. 2014;24(7):399-402. doi: 10.1089/cap.2014.0019.
63. Mayes SD, Waxmonsky JG, Baweja R, Mattison RE, Memon H, Klein M, et al. Symptom scores and medication treatment patterns in children with ADHD versus autism. *Psychiatry Res.* 2020;288:112937. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112937.
 64. 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):1196-1205. doi: 10.1097/01.chi.0000231976.28719.2a.
 65. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(7):733-741. doi: 10.1016/j.jaac.2012.04.011.
 66. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al.; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry.* 2015;172(12):1197-1206. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15010055.
 67. Murray MJ. Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in the context of Autism spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12(5):382-388. doi: 10.1007/s11920-010-0145-3.
 68. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA, et al. A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biol Psychiatry.* 2012;71(11):956-961. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.014.
 69. Wink LK, Adams R, Wang Z, Klaunig JE, Plawecki MH, Posey DJ, et al. A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetylcysteine in youth with autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2016;7:26. doi: 10.1186/s13229-016-0088-6.
 70. Dean OM, Gray KM, Villagonzalo KA, Dodd S, Mohebbi M, Vick T, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of a fixed dose of N-acetyl cysteine in children with autistic disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(3):241-249. doi: 10.1177/0004867416652735.
 71. Nikoo M, Radnia H, Farokhnia M, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. N-acetylcysteine as an adjunctive therapy to risperidone for treatment of irritability in autism: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38(1):11-17. doi: 10.1097/WNF.0000000000000063.
 72. Jacob S, Veenstra-VanderWeele J, Murphy D, McCracken J, Smith J, et al. Efficacy and safety of balovaptan for socialisation and communication difficulties in autistic adults in North America and Europe: a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(3):199-210. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00429-6.
 73. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):801-811. doi: 10.1038/mp.2017.255.
 74. Kastner T, Walsh K, Shulman L, Alam F, Flood S. Ketamine and the core symptoms of autism. *Int Journal Disabil Hum Dev.* 2016;15(1):121-123. doi: 10.1515/ijdh-2015-0003
 75. Wink LK, Adams R, Horn PS, Tessier CR, Bantel AP, Hong M, et al. A Randomized Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study of Riluzole for Drug-Refractory Irritability in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2018;48(9):3051-3060. doi: 10.1007/s10803-018-3562-5.
 76. Ajram LA, Pereira AC, Durieux AMS, Velthuis HE, Petrinovic MM, McAlonan GM. The contribution of [1H] magnetic resonance spectroscopy to the study of excitation-inhibition in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;89:236-244. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.09.010.
 77. Owley T, Salt J, Guter S, Grieve A, Walton L, Ayuyao N, et al. A prospective, open-label trial of memantine in the treatment of cognitive, behavioral, and memory dysfunction in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(5):517-524. doi: 10.1089/cap.2006.16.517.
 78. Joshi G, Wozniak J, Faraone SV, Fried R, Chan J, Furtak S, et al. A Prospective Open-Label Trial of Memantine Hydrochloride for the Treatment of Social Deficits in Intellectually Capable Adults With Autism Spectrum Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(3):262-271. doi: 10.1097/JCP.0000000000000499. Erratum in: *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(4):339.
 79. Erickson CA, Posey DJ, Stigler KA, Mullett J, Katschke AR, McDougle CJ. A retrospective study of memantine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191(1):141-147. doi: 10.1007/s00213-006-0518-9.
 80. Aman MG, Findling RL, Hardan AY, Hendren RL, Melmed RD, Kehinde-Nelson O, et al. Safety and Efficacy of Memantine in Children with Autism: Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(5):403-412. doi: 10.1089/cap.2015.0146.
 81. Hardan AY, Hendren RL, Aman MG, Robb A, Melmed RD, Andersen KA, et al. Efficacy and safety of memantine in children with autism spectrum disorder: Results from three phase 2 multicenter studies. *Autism.* 2019;23(8):2096-2111. doi: 10.1177/1362361318824103.
 82. Karahmadi M, Tarrahi MJ, Vatankhah Ardestani SS, Omranifard V, Farzaneh B. Efficacy of Memantine as Adjunct Therapy for Autism Spectrum Disorder in Children Aged <14 Years. *Adv Biomed Res.* 2018;7:131. doi: 10.4103/abr.abr_100_18.
 83. Platzer K, Yuan H, Schütz H, Winschel A, Chen W, Hu C, et al. GRIN2B encephalopathy: novel findings on phenotype, variant clustering, functional consequences and treatment aspects. *J Med Genet.* 2017;54(7):460-470. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104509.
 84. Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism.* 2021;12(1):6. doi: 10.1186/s13229-021-00420-2.
 85. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, et al. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(8):1398-1405. doi: 10.1038/s41386-019-0333-8.
 86. Pandina G, Ring RH, Bangarter A, Ness S. Current Approaches to the Pharmacologic Treatment of Core Symptoms Across the Lifespan of Autism Spectrum Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020;29(2):301-317. doi: 10.1016/j.chc.2019.12.004.