

Artículo de revisión

Uso y efectividad de antipsicóticos atípicos en el trastorno del espectro autista

Use and effectiveness of atypical antipsychotics in Autism Spectrum Disorder

¹Lizbeth Aida Ortega-Pineda , ²Lauro Fernández-Cañedo, ³María Rebeca Toledo-Cárdenas , ³María Leonor López-Meraz , ³Luis Isauro García , ³Genaro Alfonso Coria-Ávila , ³Jorge Manzo-Denes .

¹Doctorado en Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana; ²Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana; ³Instituto de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana.

DOI: 10.25009/eb.v14i35.2620

Recibido: 19 mayo, 2023 | Aceptado: 09 de agosto, 2023

Puedes encontrar este artículo en: <https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2620>

Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) pertenece al grupo de trastornos del neurodesarrollo. De acuerdo con la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales* (DSM-5) las personas con TEA se caracterizan por presentar alteraciones en la interacción y la comunicación social, así como intereses restringidos y comportamientos repetitivos. Dado que el TEA es un trastorno heterogéneo, se emplean diferentes tratamientos farmacológicos para el control de los cambios conductuales o las comorbilidades que suelen presentarse. Para el manejo de la agresión en niños y adolescentes con TEA, los antipsicóticos de segunda generación o atípicos, como la risperidona y aripiprazol, son los únicos fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos. El objetivo de esta revisión es analizar a través de estudios clínicos y revisiones cuál ha sido la efectividad de los antipsicóticos mencionados en pacientes con este diagnóstico que se encuentran entre los 5 y 17 años, rango de edad en la que estos fármacos fueron aprobados para su uso; incluso su administración en menores de 4 años y en adultos. A partir de ello, se confirma que dichos fármacos mejoran las escalas de medición conductual en algunas de las conductas disruptivas presentes en este trastorno; sin embargo, es necesario llevar a cabo nuevos estudios para comparar estos tratamientos con otros fármacos y explorar otras formas de manejo o terapias.

Palabras clave: TEA, antipsicóticos, risperidona, aripiprazol, tratamiento.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) belongs to the group of neurodevelopmental disorders. According to the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), people with ASD are characterized by alterations in social interaction and communication, as well as restricted interests and repetitive behaviors. Since ASD is a heterogeneous disorder, different pharmacological treatments are used to control behavioral changes or comorbidities that usually occur. For the management of aggression in children and adolescents with ASD, second-generation or atypical antipsychotics, such as risperidone and aripiprazole, are the only drugs approved by the Food and Drug Administration. The objective of this review is to analyze through the analysis of clinical studies and reviews the effectiveness of the antipsychotics in patients with this diagnosis and who are between 5 and 17 years old, the age range in which these drugs were approved for use; including their administration in children under 4 years of age and in adults. From this, it is confirmed that said drugs improve behavioral measurement scales in some of the disruptive behaviors present in this disorder; however, it is necessary to carry out new studies to compare these treatments with other drugs and explore other forms of management or therapies.

Keywords: ASD, antipsychotics, risperidone, aripiprazole, treatment.

*Correspondencia: Lizbeth Aida Ortega Pineda. Instituto de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver. México. C.P. 91010, Tel: 2281605340. E-mail: liortega@uv.mx

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



I. Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) pertenece al grupo de trastornos del neurodesarrollo. De acuerdo con la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de desórdenes mentales* (DSM-5, por sus siglas en inglés) las personas con TEA se caracterizan por presentar alteraciones en la interacción y la comunicación social, así como intereses restringidos y comportamientos repetitivos, los cuales se presentan desde etapas tempranas y se manifiestan durante toda la vida del individuo. Estos síntomas ocasionan un deterioro clínicamente significativo en la interacción social, así como deterioro intelectual y retraso en el desarrollo general.¹

El TEA presenta mayor incidencia en hombres que en mujeres, con una relación 2:1 a 5:1.² Su prevalencia se ha incrementado de 4% a 9.9% de acuerdo con reportes de instituciones de salud mental, lo cual puede deberse a variantes en la metodología de diagnóstico y al uso de nuevas baterías y estudios para el mismo.^{3,4}

Existen diversas características conductuales que se manifiestan en diferentes grados en los niños con TEA, entre las que se incluyen modificaciones en la reciprocidad social o alteraciones en las capacidades cognitivas sociales. En ese caso, el lenguaje también se observa afectado, ya que aspectos como el turno de palabra, inicio de la conversación, lenguaje figurado y mutismo selectivo dependen de las habilidades cognitivas. Las conductas restringidas o repetitivas están relacionadas con la elaboración de patrones de comportamiento ritualistas, caracterizados por una baja flexibilidad de pensamiento, que se expresan en conductas obsesivo-compulsivas. Además, se observan estereotipias que consisten en repeticiones involuntarias de sonidos, palabras, gestos o movimientos. Las estereotipias poseen un ritmo y pueden manifestarse a través de balanceos, caminar de

puntillas, aleteos y golpes sobre objetos, sobre sí mismos o sobre otros individuos. También se observan giros o manipulación inadecuada de objetos.

Estas conductas descritas en el autismo no son las únicas que se presentan, pero son las que se expresan principalmente. Otro tipo de conductas disruptivas son la agresividad, las rabietas, la hiperactividad, la irritabilidad, la ansiedad y la polifagia, las cuales no son consideradas primordiales para realizar el diagnóstico inicial pero se catalogan como comorbilidades del trastorno.⁵ Debido a las diferencias en las conductas y signos observados que varían de un individuo a otro, este trastorno se considera heterogéneo y de origen multifactorial, es decir, es causado por la interacción de mecanismos estresores ambientales y factores genéticos e inmunológicos que ocasionan afectaciones en el sistema nervioso central, resultando en deficiencias en diferentes sistemas de neurotransmisores.⁶

Considerando que el TEA es un trastorno heterogéneo, existen diferentes tratamientos farmacológicos utilizados para controlar los cambios conductuales o las comorbilidades que suelen presentarse. Entre ellos se encuentran los antipsicóticos, un tipo de fármacos indicados para tratar patologías que cursan con eventos psicóticos, como la esquizofrenia.

Los antipsicóticos se clasifican en dos grandes grupos: los de primera generación, que fueron los primeros en ser utilizados, presentan una mayor afinidad por los receptores de dopamina D2, lo cual puede generar mayores efectos extrapiramidales; y los de segunda generación o atípicos, cuya atipicidad se debe a una baja afinidad por los receptores de dopamina, resultando en una menor incidencia de crisis extrapiramidales.⁷

Dentro del grupo de los antipsicóticos atípicos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado dos: la risperidona y el

aripiprazol, indicados principalmente para el control del TEA que se acompaña con irritabilidad. La risperidona fue aprobada para su uso en el año 2006, mientras que el aripiprazol en 2009.⁸

En esta revisión se analiza la literatura sobre el uso de antipsicóticos atípicos en el manejo del TEA y sus efectos benéficos en el tratamiento del trastorno. El enfoque de esta revisión obedece al aumento en el uso de este grupo de fármacos en pacientes con TEA, probablemente debido a un incremento en los factores que dan origen a los trastornos del neurodesarrollo o por una mejora en el diagnóstico temprano. El estudio de su administración en etapas más tempranas, como el uso del aripiprazol en niños de 4 años, también es considerado en el presente trabajo. Es importante destacar que la risperidona se considera el fármaco de primera elección para el manejo de niños con TEA, documentándose la información disponible sobre el uso y los beneficios de esta terapia farmacológica.

2. Métodos

2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistematizada reportando las pautas establecidas por el Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). Para llevar a cabo esta búsqueda de información, se consideraron los siguientes criterios de inclusión para los artículos: deben presentar información sobre el TEA en su contenido y título, abordar los tratamientos con antipsicóticos para este trastorno, mencionar en el título a la risperidona o el aripiprazol como tratamientos antipsicóticos y haber sido publicados en los últimos 20 años.

También se establecieron criterios de exclusión, los cuales incluyen: no mencionar a los antipsicóticos como tratamiento o manejo del TEA, hablar de manejos de intervención distintos al farmacológico (ya que éstos no forman parte del objetivo de esta revisión), que hayan sido publicados hace más

de 20 años, que no fueran de libre acceso al texto completo, los que se encontraron duplicados en los buscadores, así como aquellos citados en artículos más recientes, de los cuales no se pudo obtener el texto completo o no aportaron información sobre el efecto de los antipsicóticos atípicos en el TEA.

Las bases de datos utilizadas para la búsqueda fueron PubMed y Cochrane, y la fecha de finalización de la revisión fue el 28 de agosto de 2022.

2.2. Selección de artículos relevantes

Para la selección de los artículos se aplicaron filtros de búsqueda utilizando palabras clave como: “autism spectrum disorder”, “risperidone”, “aripiprazole”, “antipsychotics” y “treatment”. El proceso de selección se realizó utilizando la estrategia PICOS (población, intervención comparación, resultados y diseño de estudios).

Población: que se incluyera información de niños, adolescentes y adultos con TEA, concordando con los criterios diagnósticos del DSM-5.

Intervención: terapia farmacológica con antipsicóticos.

Comparación: valores reportados basados en la comparación del tratamiento con risperidona, aripiprazol o antipsicóticos antes y después y/o contra grupos sin tratamiento farmacológico.

Resultados: efectos de los antipsicóticos sobre las conductas características del autismo o sobre las comorbilidades que acompañan al trastorno (irritabilidad, lenguaje inapropiado, hiperactividad, movimientos estereotipados, déficits en habilidades sociales).

2.3. Selección de artículos y de la extracción de los datos

Se identificó la presencia de artículos en las bases de datos utilizadas, se cuidó que las fuentes de información cumplieran con los criterios de inclusión establecidos y se consideraron revisiones y protocolos

relacionados con el tema. De manera general, se obtuvo una n =40 artículos, (33 en PubMed y 7 en Cochrane, entre revisiones y protocolos) se seleccionó un grupo final de 26 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. El proceso de selección se describe en la Figura 1 (diagrama de flujo

para la selección de literatura incluida en la revisión). Los demás textos fueron descartados después de su lectura, considerando los criterios de exclusión.

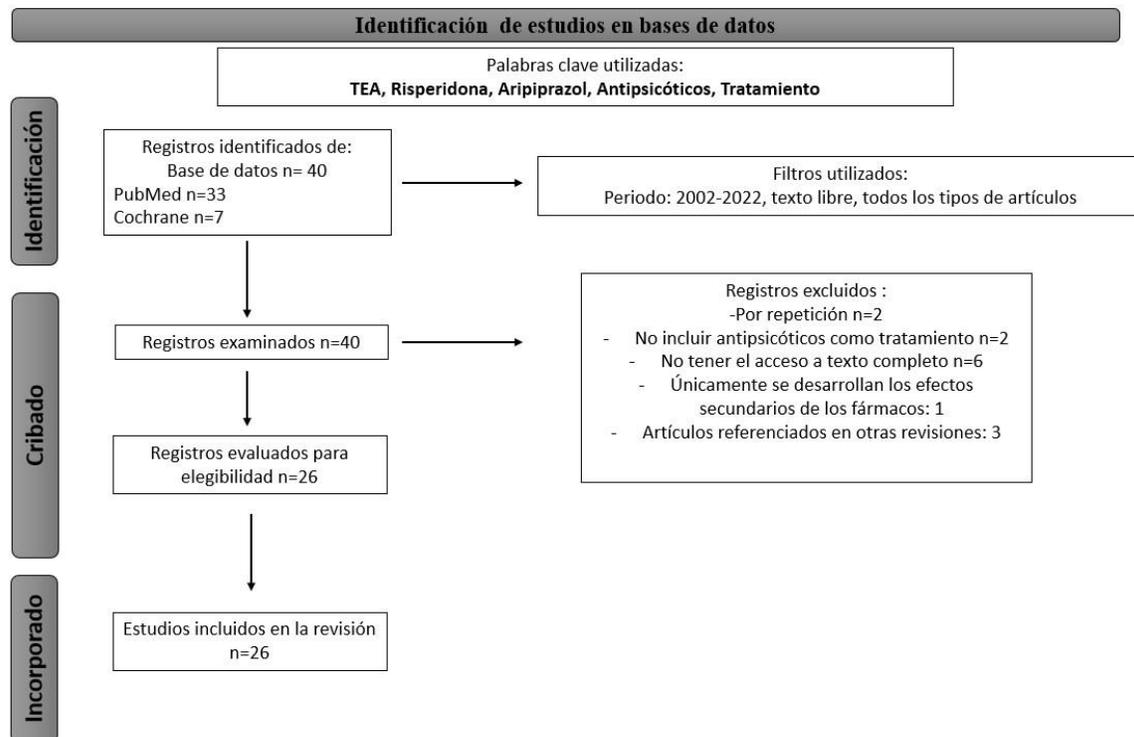


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Muestra la selección de la literatura con el número de artículos localizados en las bases de datos utilizadas en las revisiones sistemáticas y metaanálisis.

3. Resultados

3.1. Estrategia de selección

En la investigación inicial se encontraron 40 artículos realizados en los últimos 20 años, de ellos únicamente son utilizados 26, siguiendo el diagrama de flujo para la elección de la literatura que se incluye en la revisión.

3.2. Caracterización de estudios incluidos en la revisión

Se han analizado los artículos que cumplen con los criterios de inclusión, los cuales

reportan información sobre estudios del uso de antipsicóticos para el manejo del TEA en niños, adolescentes y adultos. Se dio lectura a los resultados y se corroboró que la metodología utilizada fue la apropiada, además de presentar información sobre el impacto en las conductas disruptivas. La síntesis de esta información se realiza recopilando lo reportado sobre el efecto del tratamiento con antipsicóticos atípicos, risperidona, aripiprazol u otros para su

posterior comparación entre revisiones y metaanálisis.

3.3. Risperidona

En la aplicación de antipsicóticos como manejo de irritabilidad en el TEA, la risperidona se ha recetado ampliamente desde su autorización y se ha convertido en el fármaco con más estudios respecto a sus resultados en este trastorno.^{8,9} Algunos de los artículos revisados evaluaron su efecto como monoterapia en las conductas repetitivas y restringidas de las personas con TEA. La risperidona fue aprobada por la FDA para tratar la irritabilidad asociada al TEA en niños y adolescentes entre 5 y 16 años con una reducción del 50% en la escala ABC-1; esta eficacia se observó después de un tratamiento de 4 meses con una dosis de 1.75 mg/kg en personas con un peso superior a 45 kg.¹⁰ Por otro lado, se determinó que la risperidona presenta un efecto neuroprotector en desórdenes cerebrales a causa del incremento de antioxidantes.¹¹

En cuanto a los efectos secundarios de este fármaco, se ha reportado que los más significativos son: el incremento del índice de masa corporal, las modificaciones metabólicas y los niveles elevados de prolactina entre las 12 y 24 semanas de uso. Sin embargo, estos efectos se ponderan frente a sus efectos positivos sobre la conducta y la mejora de habilidades cognitivas de los pacientes,^{12,13} lo que sugiere una ventana terapéutica para la monitorización de la risperidona a largo plazo.¹⁴ Se puede determinar que el uso de risperidona reduce problemas estereotipados de agresión, irritabilidad y alteraciones conductuales considerando estos efectos secundarios presentes durante su uso, y otros aún no muy claros, por lo complejo de sus manifestaciones clínicas.¹⁵

La risperidona es la primera elección en la intervención farmacológica para el manejo de la agresión severa.¹⁶ Una dosis de 1-6 mg por

día en adultos con TEA ha mostrado una mejora global en el comportamiento repetitivo, la agresión, la irritabilidad y la capacidad de socialización. En la terapia combinada con otros antipsicóticos, como el haloperidol durante un periodo de 5.8 semanas, con una dosis media de 1.3 mg diarios, se observó un abandono del tratamiento debido a la presencia de efectos secundarios o reacciones adversas, tales como fatiga, distonía y depresión. Con esta combinación únicamente se presentó mejoría en casos de hiperactividad.¹⁷

A pesar de que la mayoría de los artículos reportan una mejoría en las conductas con el uso de este fármaco, existen reportes donde se refiere que la medicación con risperidona en comparación con placebo no arrojó resultados con soporte suficiente sobre las conductas estereotipadas y restringidas en niños con el diagnóstico de TEA.¹⁸ De igual manera, se encontró poca evidencia que apoye su uso en adolescentes y en población adulta; sin embargo, su efectividad en el manejo de irritabilidad y agitación en estos grupos de edad sigue en estudio, y gran parte de la información se infiere de estudios que incluyen principalmente a niños.¹⁷

3.4. Aripiprazol

Otro de los antipsicóticos que ha demostrado ser efectivo en el manejo del TEA, considerando las escalas cognitivo-conductuales, es el aripiprazol;¹⁰ sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas como monoterapia sobre los estados maníacos.^{10,19} La FDA ha aprobado el uso de aripiprazol como tratamiento para la irritabilidad en niños y adolescentes entre los 6 y 17 años, aunque también se ha utilizado en niños de hasta 4 años, presentando efectos benéficos. Los efectos de este antipsicótico se observan a las 8 semanas de iniciada su administración, con una mejoría cognitiva y conductual similar a la risperidona.¹⁰ Se ha observado que el uso de este fármaco reduce

los síntomas de irritabilidad, estereotipias e hiperactividad, con una baja tasa de recaída posterior a estas 8 semanas, y que los efectos secundarios pueden incluir modificaciones metabólicas similares a las de la risperidona, así como sedación y la aparición de temblor.²⁰⁻²³

El uso temprano de aripiprazol como terapia combinada con terapias de apoyo, junto con metilfenidato o atomoxetina, ha demostrado una mejoría clínica en síntomas mínimos o nulos, sobre todo en la resolución de algunos síntomas de TEA en el 56% de los pacientes, según escalas de comportamiento y bienestar, así como en la evaluación clínica sobre los signos y síntomas centrales del TEA, sólo durante su utilización en el periodo de tiempo mencionado.¹¹ También se ha reportado que en pacientes que recibieron tratamiento con aripiprazol, la readmisión hospitalaria por irritabilidad fue del 14.13%, en comparación con el 12% de readmisión reportado para la risperidona en los primeros 30 a 90 días posteriores al inicio del tratamiento.²⁴

Realizando la comparación entre el uso de risperidona y el aripiprazol, se observó que la primera tuvo resultados más bajos en las escalas de medición conductual y la presencia de las conductas disruptivas en comparación con el aripiprazol, y estadísticamente fue significativamente menor en las semanas 3 a 6, lo que implica que el tiempo de la terapia con estos medicamentos es más importante que el incremento de dosis durante su utilización.^{11, 24-28}

En general, la tasa global de psicotrópicos usados en niños y adolescentes con TEA se ha incrementado, sobre todo de los fármacos mencionados anteriormente, así como la melatonina; sin embargo, en algunos países el uso de la risperidona y el aripiprazol ha disminuido, específicamente en Dinamarca.²⁹

Los niveles elevados de 5-HT en plasma y plaquetas en personas con TEA hacen considerar que este sistema forma parte de la

fisiopatología del trastorno. Los antipsicóticos atípicos como la risperidona y el aripiprazol tienen como blancos farmacológicos receptores de serotonina, incluyendo los tipos 1, 2 y 7; mostrando efectos benéficos en las áreas de comunicación, socialización y conductas repetitivas en niños y adolescentes.³⁰⁻³² Estudios de tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) en individuos con TEA han demostrado que el polimorfismo de los receptores 5HT-2 tienen numerosos moduladores terapéuticos, incluyendo los antipsicóticos atípicos, los cuales han demostrado mejorar los síntomas en pacientes con TEA;³³ sin embargo, debido a los datos disponibles al respecto de los antipsicóticos, se elabora un protocolo para el futuro análisis del efecto de los antipsicóticos sobre diferentes conductas presentes en el TEA. El objetivo es obtener resultados con muestras más homogéneas creando escalas para el análisis de respuesta en niños, jóvenes y adultos.³⁴

4. Discusión

El TEA requiere de un manejo farmacológico dirigido a los síntomas y conductas disruptivas acompañantes o a las comorbilidades presentes. En otros tiempos, la administración de medicamentos se iniciaba con la prescripción de fármacos antipsicóticos de primera generación, como el haloperidol;^{34,35} no obstante, gracias a los avances en el conocimiento sobre la fisiopatología del trastorno, se han mejorado las terapias farmacológicas considerando los posibles blancos terapéuticos que forman parte de la neurobiología de autismo. Así es como inicia el uso de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, entre ellos la risperidona y el aripiprazol, los cuales fueron aprobados por la FDA desde la década de los dos mil para su prescripción en niños con diagnóstico de TEA a partir de los 5 años y hasta la adolescencia, especialmente cuando

se presentan como comorbilidad la irritabilidad y/o la agresividad.³⁶

De estos dos fármacos, la risperidona ha sido la más analizada. Se ha realizado un estudio clínico en el que han iniciado la administración a partir de los 4 años, con una disminución en los puntajes de sintomatología del TEA y mejora en conductas disruptivas.²³ También se ha considerado que la risperidona puede tener efecto sobre las conductas repetitivas, y puede promover una mejora en el lenguaje y en estados como la ansiedad y la depresión.¹⁷ El amplio uso de estos fármacos y la marcada evidencia de eficacia en las escalas de impresiones clínicas globales de mejoría (CGI-I) que se observa en diferentes estudios clínicos y estudios de casos se debe a que actúan sobre diferentes receptores, incluyendo aquellos de los sistemas de neurotransmisores afectados en el autismo, como los receptores de dopamina y serotonina.³² Una de las evidencias que han sido cruciales para comprender la neurobiología del autismo es la información existente sobre las alteraciones serotoninérgicas en el sistema nervioso central. Entre los diferentes hallazgos se encuentra la identificación de una síntesis inadecuada en la corteza frontal, el tálamo y el cerebelo en individuos con TEA y alteraciones sinápticas del sistema serotoninérgico;^{37,38} y también, se ha relacionado este sistema neurotransmisor con diferentes desórdenes del neurodesarrollo.³⁹ Debido a esta importante afectación en el sistema serotoninérgico es que se aceptan en el tratamiento farmacológico los antipsicóticos atípicos, ya que presentan un antagonismo o agonismo parcial de los receptores de serotonina y dopamina, incluyendo receptores que se localizan en estas estructuras anatómicas en las que se han reportado modificaciones en la síntesis de serotonina, principalmente el receptor 5-HT₂.²⁵

El mecanismo de acción de la risperidona es el antagonismo de receptores de dopamina D₂ y serotonina 5-HT_{2A}, además de receptores adrenérgico α_1 y α_2 , así como receptores histaminérgicos H₁.⁴⁰ Su efecto antagonístico sobre los receptores de dopamina y serotonina se considera responsable de los resultados en la mejoría de los síntomas del TEA. Se considera que la acción sobre la dopamina modula las conductas de agresión, irritabilidad y estereotipias, mientras que los efectos sobre la comunicación, actividades restringidas y la socialización se atribuyen a la acción antagonística sobre receptores a serotonina, lo que sin duda justifica el uso de este fármaco como primera línea en el manejo de niños y adolescentes con autismo.⁴¹⁻⁴³ Respecto al aripiprazol, que es el otro antipsicótico aceptado por la FDA y del que se tiene suficiente información sobre su uso en el autismo, presenta un mecanismo de acción similar a la risperidona, aunque con un perfil de unión y acción antagonista a receptores de serotonina 5-HT₇, 5-HT_{2c} con alta afinidad.^{40,44,45} Receptores que se consideran también como un blanco terapéutico importante en el TEA. Estos mecanismos de acción los convierte en fármacos aprobados para su uso en el manejo conductual y de comorbilidades en el trastorno.

En esta revisión se corrobora que tanto la risperidona como el aripiprazol son efectivos para el manejo específico de la irritabilidad, así como de las conductas agresivas y autolesivas en niños con autismo. La risperidona produce mejoras conductuales y cognitivas, además de mejoría en la irritabilidad, la agresión, la comunicación y la ansiedad, pero sólo cuando se cumple con un periodo de administración entre 6 y 8 semanas.¹² Su mayor efecto se observa en la irritabilidad y la agresión, las cuales presentan una mayor prevalencia en el TEA, aproximadamente de un 80%.⁵ Otro dato importante a considerar es la posibilidad de que la risperidona posea un efecto

neuroprotector al activar la glía, especialmente los astrocitos, disminuyendo el estrés oxidativo que causa neurodegeneración;⁴⁶ además, se ha observado una mejoría en las conductas restringidas y repetitivas con la administración de este fármaco.^{12,21} No obstante, se requiere mayor investigación, ya que el efecto neuroprotector sólo es reportado en una de las fuentes analizadas, aunque se conoce su efecto protector en otras especies.

Por otro lado, se concluye que tanto la risperidona como el aripiprazol presentan diferentes efectos secundarios indeseables que pueden poner en riesgo la salud de los niños y adolescentes. Estos efectos secundarios incluyen alteraciones en el metabolismo, datos de hiperprolactinemia, alteraciones en el sistema cardiovascular e incremento de hasta 5% del peso basal del paciente.⁴⁷ Por lo tanto, es necesario llevar un control con mediciones y análisis de sangre, tensión arterial, función tiroidea, niveles de prolactina y medición de calcio sérico.⁴⁸ Se sabe que una de las posibles causas del incremento de peso durante el consumo de antipsicóticos de segunda generación, es por la unión de los receptores 5-HT_{2A}, ya que disminuye la saciedad y la sensibilidad de los receptores de insulina.⁴⁹

Aunque se han estudiado otros antipsicóticos en distintas fuentes, los resultados reportados son poco concluyentes, por lo que se recomienda realizar más investigaciones sobre estos fármacos (olanzapina, clozapina, paliperidona, ziprasidona). El uso de fármacos para el manejo del TEA ha aumentado,³ ya sea debido a un incremento en los factores que dan origen a los trastornos del neurodesarrollo o porque ha mejorado el diagnóstico temprano del TEA. Esto ha llevado al estudio de la administración de algunos fármacos aceptados para el manejo del trastorno en etapas más tempranas; tal es el caso de los ensayos realizados con la administración de aripiprazol en niños de 4 años.

5. Conclusiones

Los antipsicóticos atípicos son agentes farmacológicos que se prescriben principalmente para el manejo de conductas disruptivas en el TEA, lo cual tiene fundamento en las bases neurobiológicas del trastorno. Los receptores de serotonina son uno de los blancos farmacológicos de mayor interés, debido a su implicación en la neurogénesis, migración celular, la sinaptogénesis y la plasticidad cerebral, además de otras conductas características en el autismo, información cuya evidencia recae en la hiperserotoninemia presente en el 45% de los casos de TEA.^{50,51}

De los dos antipsicóticos atípicos aprobados por la FDA para el tratamiento del TEA,⁴ la información analizada respalda la efectividad de ambos para el manejo de la irritabilidad,⁵² la agresión y la reducción del porcentaje de reingresos hospitalarios en casos graves del trastorno. Se concluye que estos tratamientos son efectivos y seguros para su utilización en niños y adolescentes con TEA; sin embargo, es importante destacar que en los diferentes estudios se establece un periodo de aproximadamente 8 semanas como ventana de uso de los fármacos para que se presenten los efectos benéficos en la conducta de los individuos que los consumen, y que su periodicidad, así como el tiempo utilizado, son aspectos más relevantes para la mejora clínica que el incremento de la dosis administrada. Existen otros antipsicóticos atípicos que podrían ser indicados; sin embargo, no hay resultados concluyentes o no existe aún un efecto significativo en las escalas conductuales para evaluar su efectividad. Por lo tanto, se requiere realizar más investigaciones sobre este tipo de fármacos.

El TEA es un trastorno del neurodesarrollo heterogéneo y, por lo tanto, los tratamientos deben ser individualizados y dirigidos de acuerdo con la sintomatología o comorbilidad

acompañante. Es deseable realizar estudios que evalúen la diversidad de tratamientos farmacológicos para mejorar la calidad de vida de las personas con TEA, ya sea como monoterapias o como tratamientos combinados. Además, es importante considerar el acompañamiento de estos tratamientos con intervenciones no farmacológicas. Antes de considerar la prescripción de cualquier antipsicótico, se debe ponderar la relación riesgo-beneficio, realizar un acompañamiento y vigilancia de los efectos secundarios de los fármacos, y analizar la posibilidad de intervenciones alternativas o complementarias sin medicamentos.

6. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la publicación del artículo.

7. Agradecimientos

Se agradece al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) de México por el apoyo otorgado a través del Programa de Becas Nacionales (No. CVU: 960414), y al Instituto de Investigaciones Cerebrales (IICE) de la Universidad Veracruzana.

8. Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed.: American Psychiatric Association; 2013.
2. Loomes R, Hull L&MW. What is the male to female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2017;(56): p. 466-474.
3. Tromans SCV, KRAR&BT. The prevalence of autism spectrum disorder in adult psychiatric inpatients: a systematic review. *Clin. Prac. Epidemiol. Ment Health.* 2018;(14): p. 177-487.
4. Manzo J. Un segundo espectro del autismo: de la conducta a la neurona. *eNeurobiología.* 2019 Enero; 10(23): p. 1-14.
5. DeVane C, Charles J, Abramson R, Williams J, Carpenter L, Raven S, Gwynette F, Stuck C, A, Geesey M, Bradley C, Donovan J, Hall A, Sherk S, Powers N, Spratt E, Kinsman A, Kruesi M, & Bragg J. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder; Results from the Randomized BAART Clinical Trial. *Pharmacotherapy.* 2019 June; 39(6): p. 626-635.
6. Siafis S, Ciray O, Wu H, Scheneider J, Bighelli I, Krause M, Rodolico A, Ceraso A, Deste G, Huhn M, Fraguas D, San José Cáceres A, Mavridis D, Charman T, Murphy DG, Parellada M, Arango C, Leucht S. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Molecular Autism.* 2022; 13(10): p. 1-17.
7. Kloosterboer S, de Winter B, Reichart C, Kouijzer M, de Kroon M, Van Daalen E, Ester WA, Rieken R, Dieleman GC, van Altena D, Bartelds B, van Schaik RHN, Nasserinejad K, Hillegers MHJ, van Gelder T, Dierckx B, Koch BCP. Risperidone plasma concentrations are associated with side effects and effectiveness in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; 87: p. 1069-1081.
8. Turner M. The role of drugs in the treatment of autism. *Aust Prescr.* 2020 December; 43(6): p. 185-190.

9. Alsayouf H, Talo H, Biddappa M, Qasaymeh M, qasem S, De Los Reyes E. Pharmacological Intervention in Children with Autism Spectrum Disorder with Standard Supportive Therapies Significantly Improves Core Signs and Symptoms: A Single-Center, Retrospective Case Series. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020; 16: p. 2779-2794.
10. Alsayouf H, Talo H, Biddappa M, De Los Reyes E. Risperidone or Aripiprazole Can Resolve Autism Core Signs a Symptoms in Young Children: Case Study. *Children*. 2021; 8(318): p. 1-14.
11. Mano-Sousa B, Moraes A, Alves B, Fernandes G, Silva V, Chaves V, Duarte-Almeida J. Effects of Risperidone in Autistic Children and Young Adults: A Systematic Review a Meta-Analysis. *Current Neuropharmacology*. 2021; 19(4): p. 538-552.
12. Salazar de Pablo G, Pastor C, Vaqueiro-Serrano J, Moreno C, Veenstra-Vanderweele J, Simonoff E, Fusar-Poli P, Santosh P, Cortese S, Parellada M. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Pharmacological Interventions for Irritability and Emotional Dysregulation in Autism Spectrum Disorder and Predictors of Response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022; p. 1-18.
13. Alsayouf H, Talo H, Biddappa L. Core Signs and Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder Improved after Starting Risperidone and Aripiprazole in Combination with Standard Supportive Therapies: A Large, Single-Center, Retrospective Case Series. *Brain Sci*. 2022; 12(618): p. 1-11.
14. Kompella S, Vittori A, Kroin J, Kaushal S, Khan S, Neuhut S. Impact of Antipsychotic Use on Readmission Rate in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder and Irritability. *Cureus*. 2022 Feb 18; 14(2): p. 1-8.
15. Rasmussen L, Bilenberg N, Ernst M, Boysen S, Pottegard A. Use of Psychotropic Drugs among Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders in Denmark: A Nationwide Drug Utilization Study. *J. Clin. Med*. 2018; 339(7): p. 1-16.
16. Lee A, Choo H, Jeon B. Serotonin Receptors as Therapeutic Targets For Autism Spectrum Disorder Treatment. *Mol. Sci*. 2022 June 8; 23: p. 1-18.
17. Joshi G, Biederman J, Wozniak J, Doyle R, Hammerness P, Galdo M, Sullivan N, Williams C, Brethel K, Woodworth KY, Mick E. Response to Second Generation Antipsychotics in Youth with Comorbid Bipolar Disorder and Autism Spectrum Disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2012; p. 28-33.
18. Hirsch L, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; p. 1-42.
19. Livingstone N, Macdonald G, Williams K, Caldwell D, Baker L, Hazell P. Pharmacological intervention for irritability, aggression, and self-injury in Autism Spectrum Disorders (ASD)(Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
20. Loy J, Hetrick S, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behavior disorders in children and youths.

- Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017.
21. Meza N, Rees R, Escobar Liquitay CM, Franco JVA, Sguassero Y, Williams K, Pringsheim T, Rojas V, Madrid E. Atypical antipsychotics for autism spectrum disorder: a network meta-analysis (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022; p. 1-17.
 22. Kumar B, Prakash A, Sewal R, Medhi B, Modi M. Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacological Reports*. 2012; p. 1291-1304.
 23. Im DS. Treatment of Aggression in Adults with Autism Spectrum Disorder: A Review. *Harvard Review of Psychiatry*. 2021; 29(1): p. 35-80.
 24. Lee J, Avraments D, Jeon B, Choo H. Modulation of Serotonin Receptors in Neurodevelopmental Disorders: Focus on 5-HT7 Receptor. 2021; 26(3348): p. 1-16.
 25. Maniram J, Karrim S, Oosthuizen F, Wiafe E. Pharmacological Management of Core Symptoms and Comorbidities of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2022; p. 1629-1644.
 26. Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha S, Sasse A, Sadek B. Current Enlightenment About Etiology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *frontiers in Neuroscience*. 2018 Mayo 16; 12(304): p. 1-26.
 27. Yu Y, Chaulagain A, Pedersen SA, Lydersen S, Leventhal B, Szatmari P, Aleksic B, Ozaki N, Skokauskas N. Pharmacotherapy of restricted/repetitive behavior in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(12): p. 1-11.
 28. Stepanova E, Dowling S, Phelps M, Findling R. Pharmacotherapy of emotional and behavioral symptoms associated with autism spectrum disorder in children and adolescents. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2017; 19(4): p. 395-402.
 29. Anagnostou E, Hansen R. Medical treatment overview: traditional and novel psychopharmacological and complementary and alternative medications. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23(6): p. 621-627.
 30. Dove D, Warren Z, McPheeters M, Taylor J, Sathe N, Venestra-VanderWeele J. Medications for Adolescents and Young Adults with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *PEDIATRICS*. 2012 October 4th; 130(4): p. 717-726.
 31. Goltz J, Ivanov I, Rice T. Second generation antipsychotic-induced weight gain in youth with autism spectrum disorders: a brief review of mechanisms, monitoring practices, and indicated treatments. *International Journal of Developmental Disabilities*. 2021; 67(3): p. 159-167.
 32. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*. 2006; 13: p. 171-181.
 33. Faretra G, Doohar L, Dowling J. Comparison of haloperidol and fluphenazine in disturbed children. *Am J Psychiatry*. 1970; 126: p. 1670-1673.

34. Anagnostou E. Clinical trials in autism spectrum disorder. Evidence, challenges and future directions. *Curr. Opin. Neurol.* 2018; 31: p. 119-125.
35. Jesner O, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007 Jan 24.
36. Kowalewska J, Drozdz W, Kowalewski L. Positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) in autism research: Literature review. *Ir. J. Psychol. Med.* 2021; p. 1-15.
37. Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behem M, Chakraborty P, Mangner T, da Silva EA, Chugani HT. Altered Serotonin Synthesis in the Dentatothalamocortical Pathway in Autistic Boys. *Ann. Neurol.* 1997; 49: p. 666-669.
38. Muller CL, Anacker AM, Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neuroscience.* 2016; 321: p. 24-41.
39. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol.* 2006; 21(6): p. 450-455.
40. Scott LJ, Dhillon S. Risperidone: a review of its use in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs.* 2007; 9(5): p. 343-354.
41. Schmitz AP, Kreutz OC, Suyenaga ES. Antipsicóticos atípicos versus efeito obesogenico sob a optica de quimica medicinal. *Rev Electronica Farmacia.* 2015; p. 12-23.
42. Brunton L. Goodman & Gilman's. Las bases neurobiológicas de la terapéutica. In. México: McGraw-Hill; 2019. p. 279-302.
43. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, MacQuade RD, Carson WH. 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: p. 1110-1119.
44. Owen R, Sikich L, Marcus R, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade R. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics.* 2009; 124: p. 1533-1540.
45. Crespi B. Comparative psychopharmacology of autism and psychotic-affective disorders suggest new targets for treatment. *Evolution. medicine, and public health.* 2019; 1: p. 149--168.
46. Quincozes-Santos A, Bobermin LD, Kleinkauf-Rocha J, Souza DO, Riesgo R, Goncalves CA, Gottfried C. Atypical neuroleptic risperidone modulates glial functions in C6 astroglial cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33: p. 11-15.
47. DeFillippis M, Wagner KD. Treatment of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Psychopharmacol Bull.* 2016; 46(2): p. 18-41.
48. Campbell M, Armenteros JL, RPM, PBA, Eisenberg ZW, Overall JE. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *Journal of*

- the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 1997; 36(6): p. 835-843.
49. Roerig J, Steffen K, Mitchell J. Atypical antipsychotic-induced Weight gain: Insights into mechanisms of actions. *CNS Drugs*. 2011; 25: p. 1035-1059.
 50. Correll C, Carlson H. Endocrine and metabolic adverse effects and psychotropic medication in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006;(45): p. 771-791.
 51. Ellenbroek BA, August C, Youn J. Does prenatal valproate interact with a genetic reduction in the serotonin transporter? A rat study on anxiety and cognition. *Front. Neurosci*. 2016.
 52. Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe Y, Kawamura Y, Kawamoto A. Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. *Sci. Adv*. 2017.