

Trastorno del espectro autista (TEA)



Foto: Freepik

Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) es una afección del desarrollo neurológico con implicación multidimensional, caracterizada por una interacción social disminuida con deficiencias en la comunicación a través del lenguaje verbal y no verbal e inflexibilidad en el comportamiento al presentar conductas repetitivas e intereses restringidos. Su etiopatogenia y factores de riesgo relacionados cada vez están mejor estudiados. Esta es una entidad clínica frecuente, con una tendencia mundial aproximada de 1 de cada 160 niños con cierto grado de autismo. Sin embargo, es poco diagnosticada, llegándose a identificar hasta la aparición de su comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos como ansiedad o depre-

sión. Actualmente, no se cuenta con un tratamiento específico para los síntomas nucleares del autismo, no obstante, existen diferentes opciones terapéuticas y farmacológicas que permiten mejorar la calidad de vida de sus portadores. **Palabras clave:** *Trastorno; autismo; espectro; diagnóstico; tratamiento; neurodiversidad.*

Autism Spectrum Disorder (ASD)

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with multidimensional involvement, characterized by decreased social interaction with deficiencies in communication through verbal and nonverbal language and inflexibility in behavior by presenting repetitive behaviors and restricted interests. Its etiopathogenesis and related risk factors are increasingly being better studied. This is a frequent clinical entity. Approximately 1 in 160 children have some degree of autism globally. However, it is rarely diagnosed, being identified until the appearance of its comorbidity with other psychiatric disorders such as anxiety or depression. Currently, there is no specific treatment for the nuclear symptoms of autism, however, there are different therapeutic and pharmacological options that improve the quality of life of its carriers.

Keywords: *Disorder; autism; spectrum; diagnosis; treatment; neurodiversity.*

^a Médico Residente de 4^{to} año de Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría, Paidopsiquiatría y Neuropsicología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE. Ciudad de México, México.

^b Servicio de Psiquiatría, Paidopsiquiatría y Neuropsicología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE. Ciudad de México, México.

* Autor para correspondencia: Gustavo Celis Alcalá.

Correo electrónico: guzz0507@gmail.com

[‡] <https://orcid.org/0000-0002-1693-6263>

[§] <https://orcid.org/0000-0001-5686-5490>

Recibido: 18-marzo-2021. Aceptado: 09-julio-2021.

INTRODUCCIÓN

Aún en el presente siglo, no es raro encontrar el uso de adjetivos como enigma, incógnita, acertijo o incluso misterio para referirse al trastorno del espectro autista. Con ello se declara una brecha de conocimiento amplia; sin embargo, la información científica robusta continúa avanzando. Por el momento, en el presente artículo se ofrece al lector conocer qué se ha logrado hasta la actualidad en la comprensión de este espectro, y la posibilidad de que tanto médicos generales como especialistas la tengan presente para favorecer el diagnóstico y ofrecer el mejor tratamiento disponible. Han pasado más de 30 años de investigación neurocientífica enfocados en encontrar la causalidad del autismo¹, determinando las fuentes etiológicas y sus mecanismos patogénicos, su dinámica y la variabilidad que se presenta en los síntomas nucleares del TEA, y considerar la constelación de síntomas psiquiátricos que pueden ser comórbidos a este padecimiento. La investigación con enfoque dimensional ha indagado cómo evoluciona el trastorno y las fluctuaciones que mantiene a lo largo de la vida del paciente, según la influencia ambiental, la expresión y recepción genética, la actividad inmune, la exposición a psicofármacos e incluso el resultado de la neurovariabilidad al intentar incorporarlo a un sistema de establecido de conductas sociales, niveles de comunicación y actividades para la autosuficiencia.

HISTORIA

La palabra autismo es un neologismo procedente del prefijo griego *αυτος* (*autos*), que significa uno mismo, y el sufijo *ισμός* (*ismós*) que forma sustantivos abstractos que denotan cierto tipo de tendencia, en este caso la acepción apropiada sería “internarse en uno mismo”, y el vistazo clínico nos dicta que la palabra designa a aquellos que “se aíslan del mundo externo”. Eugen Bleuler (1908) utilizó esta nomenclatura para describir a un paciente esquizofrénico que se aisló en su propio mundo². A pesar de que en la actualidad se habla de un factor general para los trastornos mentales y que el TEA y el del espectro esquizofrénico son identidades con similitudes trascendentales, esta historia en su mayor parte tiene un enfoque dicotómico, tal como Hans Asperger y Leo

Kanner, pioneros que trabajaron de manera separada en los años 40, con enfoques muy particulares.

Kanner (1943) describió el cuadro clínico del autismo con observaciones sobre 8 niños y 3 niñas que tenían en común las siguientes características: 1) incapacidad para establecer relaciones; 2) alteraciones en el lenguaje, sobre todo como vehículo de comunicación social, si bien en 8 de ellos el nivel formal de lenguaje era normal o solo ligeramente retrasado; 3) insistencia obsesiva en mantener el ambiente sin cambios; 4) aparición, en ocasiones, de habilidades especiales; 5) buen potencial cognitivo, pero limitado a sus centros de interés; 6) aspecto físico normal y “fisonomía inteligente”; y 7) aparición de los primeros síntomas desde el nacimiento, los cuales estaban importantemente afectados y con gran repercusión³.

Mientras tanto, Asperger (1944) describía en su serie niños muy capaces debido a estas capacidades y conductas diferentes respecto al resto de la población⁴. A pesar de que para Kanner el cuadro clínico del autismo, tal como él lo había descrito, era tan específico que se podía diferenciar claramente, no solo de la esquizofrenia, sino de cualquier otro trastorno, la primera versión del *Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría DSM-I* (1952) incluyó en esta entidad nosográfica, a los niños con características descritas para el autismo, eran diagnosticados como “reacción esquizofrénica de tipo infantil”. El DSM-II (1968) tampoco contempló el autismo como un diagnóstico específico, sino como una característica propia de la esquizofrenia infantil⁵. En las siguientes décadas, psicólogos, psiquiatras y neurólogos se dedicaron a postular teorías sobre la etiología de este padecimiento y las terapias para afrontarlo, siendo conocimientos que se invalidaban uno a otros o se delegaban conforme la evidencia científica sólida avanzaba, y en los años 80 y 90 entraba en el panorama el papel de la genética y las alteraciones neuropsicológicas, haciendo posible que se incorporara el autismo como categoría diagnóstica en el DSM-III (1980), al contemplarse como una entidad única, denominada “autismo infantil”.

El DSM III-R (1987) supuso una modificación radical, no solo de los criterios, sino también de la

denominación. Se sustituyó la denominación de autismo infantil por trastorno autista⁶. Con ello, el autismo quedaba incorporado a la condición de “trastorno” (*disorder*), término que se usa en los manuales para definir genéricamente los problemas mentales, marcando así una distancia conceptual con la terminología propia de los problemas médicos de etiología y fisiopatología conocida total o parcialmente. En los años posteriores aparecieron respectivamente el DSM-IV (1994) y el DSM IV-TR (2000) que, aunque no plantearon modificaciones sustanciales entre ellos, representaron un nuevo cambio radical. Por una parte, se definieron 5 categorías de autismo:

- a) Trastorno autista.
- b) Trastorno de Asperger.
- c) Trastorno de Rett.
- d) Trastorno desintegrativo infantil.
- e) Trastorno generalizado del desarrollo no especificado.

Además, se incorporó el término trastornos generalizados del desarrollo (*pervasive developmental disorders*), como denominación genérica para englobar los subtipos de esta nosografía⁷. Consolidado el modelo y definido fenomenológicamente como lo identificó Kanner, se iba perfilando, cada vez con más precisión, una visión categórica que quedaba reflejada en las distintas versiones del DSM. Lorna Wing y Judith Gould (1979) sugirieron una nueva percepción del trastorno⁸. La diferencia con el modelo convencional era sutil en apariencia, pero radical en el fondo. El cambio conceptual se basó en su estudio realizado en un área de Londres, en el cual se identificaron pacientes que encajaban tanto en el patrón típico descrito por Kanner, como en aquellos pacientes que sin ajustarse al perfil kanneriano, mostraban en mayor o menor grado, la triada de problemas en la interacción social, comunicación e imaginación, asociado a un patrón de conductas rígidas y repetitivas, cualitativamente similares a las de los pacientes “típicos” con autismo, pero cuantitativamente distintas. El retraso mental aparecía como una dimensión distinta. Por lo que la triada puede ser identificada independientemente del nivel

de inteligencia y puede estar asociada o no a otros problemas médicos o psicológicos.

El DSM-5 (2013) incorpora la palabra Espectro⁹, que encaja muy bien con los nuevos modelos genéticos que contemplan interacciones poligénicas de baja y alta magnitud de efecto, determinadas por polimorfismos de un solo nucleótido y variaciones en el número de copias; y además con modulación por factores epigenéticos.

DEFINICIÓN

¿Qué es el trastorno del espectro autista? Un trastorno del desarrollo neurológico condicionante de una neurovariabilidad caracterizada por interacción social disminuida con deficiencia en el desarrollo de la comunicación a través del lenguaje verbal y no verbal e inflexibilidad en el comportamiento al presentar conductas repetitivas e intereses restringidos. El TEA se determina por déficits persistentes en la comunicación e interacción sociales en múltiples contextos, incluidos los de reciprocidad social, los comportamientos comunicativos no verbales usados para tal interacción, y las habilidades para desarrollar, mantener y comprender las relaciones. Además del déficit en la comunicación social, el diagnóstico del TEA requiere la presencia de patrones de comportamiento, intereses o actividades de tipo restrictivo o repetitivo. Dado que los síntomas cambian con el desarrollo y pueden enmascararse por mecanismos compensatorios, los criterios diagnósticos pueden cumplirse basándose en la información histórica, aunque la presentación actual ha de causar un deterioro significativo¹⁰.

EPIDEMIOLOGÍA

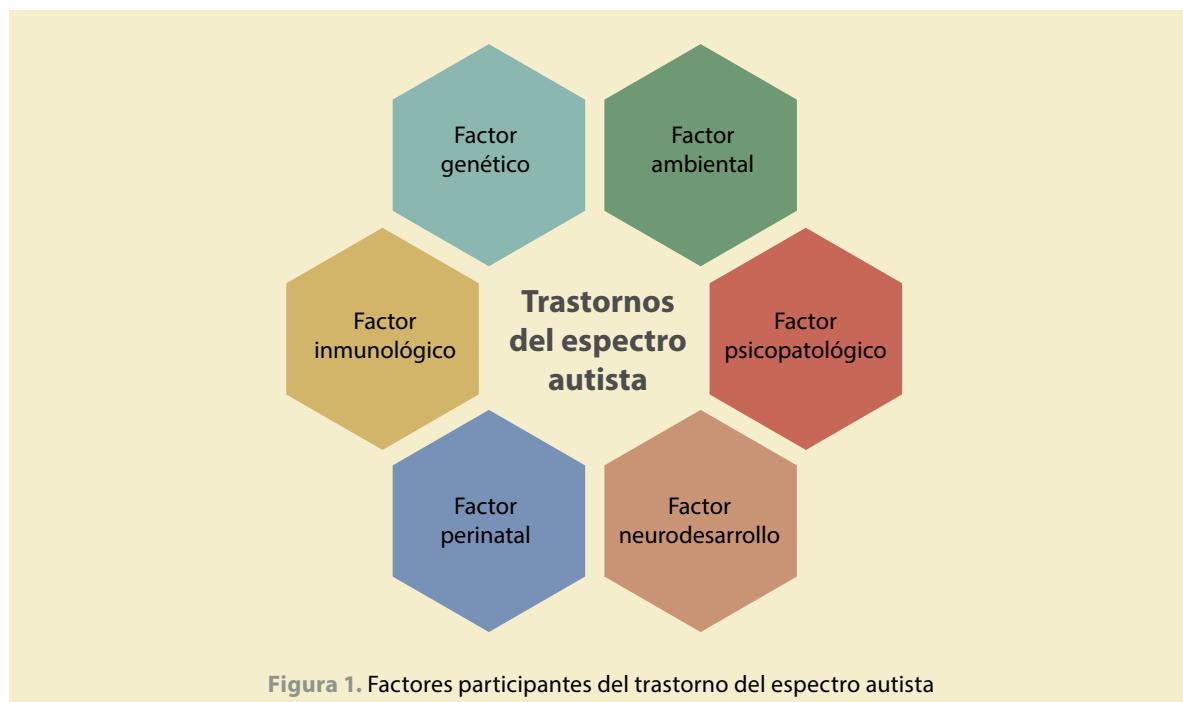
¿Cuál es la frecuencia del autismo? Se trata de un trastorno de alta prevalencia e incidencia, el cual ha sido subdiagnosticado en las últimas décadas. Sin embargo, las herramientas de las que se dispone en la actualidad y la investigación epidemiológica han hecho notar que este desorden es demasiado frecuente¹¹. La Asamblea General de las Naciones Unidas declaró por unanimidad el 2 de abril como el Día Mundial de Concienciación sobre el Autismo, para poner en relieve la necesidad de contribuir a la mejora de calidad de vida de las personas con

este trastorno, a fin de poder llevar una vida plena y gratificante como parte integrante de la sociedad. En México no se cuenta con datos de prevalencia basados en investigación epidemiológica. Son pocas las instituciones que realizan una recolección adecuada de tales datos; actualmente en nuestro país las estadísticas ofrecidas por el INEGI no son bien aceptadas por la mayoría de los expertos en el tema, ya que este instituto ofrece una cifra de casi 5,000 niños con autismo en territorio nacional, mientras que la tendencia mundial es de 1 en cada 160 niños con cierto grado de autismo. Por ello se podrían diagnosticar más casos con esta condición que niños con sida, cáncer y diabetes juntos, acorde con la Organización Mundial de la Salud (OMS). La cifra estimada por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (Centers of Disease Control and Prevention [CDC]), una de las instituciones de mayor prestigio en información especializada y estadísticas de salud, maneja actualmente 1 caso de autismo por cada 68 nacimientos, estimando así un incremento en la incidencia anual de 17%, la cual es 5 veces más frecuente en hombres que en mujeres. Cabe destacar que el au-

tismo tiene una mirada legislativa, hasta 46% de los niños afectados son víctimas de acoso escolar, bajo una conducta repetitiva e intencional, a efecto de intimidar, someter, amedrentar o atemorizar, emocional o físicamente, a la persona (*bullying*), según datos de la OMS. En México, la Comisión de Derechos Humanos del Distrito Federal (CDHDF) señaló que el autismo ha sido concebido a partir del modelo médico de la discapacidad. Por lo que considera necesario dejar de limitar el tema de la discapacidad a la atención de las deficiencias, y contemplar la modificación de entornos a partir de las necesidades específicas de cada persona, para lograr su inclusión social. Tal condición destaca la necesidad de realizar adecuados diagnósticos y el registro epidemiológico apropiado.

FACTORES DE RIESGO

El TEA se ve influido por una variedad de factores ambientales, genéticos e incluso inmunológicos que actúan en momentos clave del proceso de desarrollo¹² (**figura 1**). Subsiste afectación simultánea de múltiples sistemas debido a la interacción existente entre la exposición al ambiente y susceptibilidades



genéticas individuales, su compleja relación y la etiología multifactorial devienen en heterogeneidad y variabilidad del autismo e incluso lo anteriormente señalado, suma diferentes comorbilidades psiquiátricas al TEA, dificultando la localización de un trastorno puro y, por ello, sus factores directos.

Estudios epidemiológicos han identificado fármacos, metabolitos, toxinas y nutrientes que incrementan el riesgo de esta alteración especialmente en el periodo prenatal. Recientemente el interés se ubica más allá del cerebro, se ha propuesto que el sistema inmune y el eje cerebro-intestino-microbioma desempeña un papel considerable¹³. Desde el concepto de enfoque de riesgo, han sido diferentes factores los que han generado controversia para referirse al autismo; uno de ellos, que sobresale en cualquier fuente primaria, es la relación entre la ingesta de ácido fólico durante el embarazo y el autismo¹⁴.

Los folatos y el neurodesarrollo son un tema de gran interés, tanto para clínicos como para investigadores. Sin bien se ha encontrado en estudios de cohorte prospectivos que la ingesta reducida en folatos durante el embarazo predispone a problemas del neurodesarrollo e incluso a trastornos neuropsiquiátricos en la edad adulta, la información actual disponible confirma que dosis elevadas de ácido fólico durante el embarazo aumentan el riesgo de presentar TEA¹⁵. Otro factor controversial es la vacunación, principalmente la vacuna triple viral y el excipiente timerosal; sin embargo, esta y el resto de las vacunas no tienen ninguna relación con el desarrollo del desorden¹⁶. Por lo que vale la pena reiterar, las vacunas no están asociadas al autismo, acorde con los metaanálisis actuales¹⁷.

El TEA se ha relacionado con diferentes factores, los cuales se pueden presentar de manera individual, así como interrelacionados, dando a este espectro la heterogeneidad que actualmente lo caracteriza.

PATOGENIA

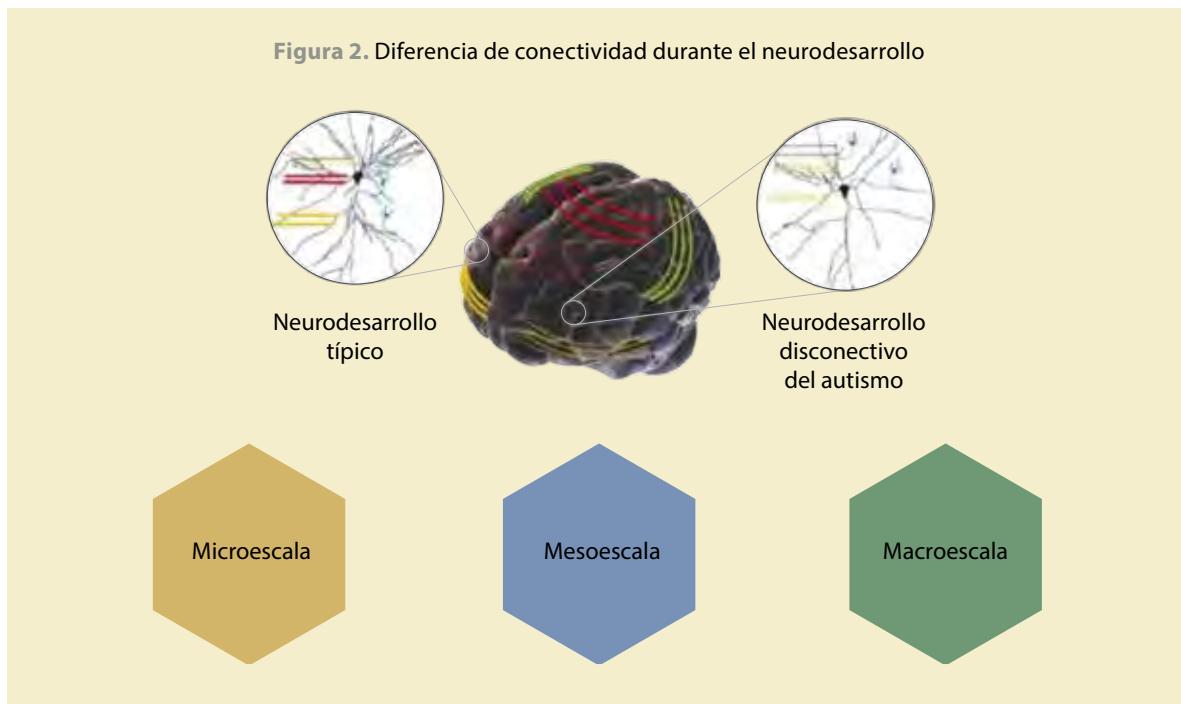
Los diferentes orígenes y la variación en la expresión de este trastorno no permiten hablar de un mecanismo patogénico único y aceptable. A nivel de macro, meso y microescala se han establecido teorías prometedoras, pero son la neuroanatomía,

Estudios epidemiológicos han identificado fármacos, metabolitos, toxinas y nutrientes que incrementan el riesgo de esta alteración, especialmente en el periodo prenatal. Se ha propuesto que el sistema inmune y el eje cerebro-intestino-microbioma desempeña un papel considerable. Desde el concepto de enfoque de riesgo, han sido diferentes factores los que han generado controversia para referirse al autismo; uno de ellos, que sobresale en cualquier fuente primaria, es la relación entre la ingesta de ácido fólico durante el embarazo y el autismo.

los núcleos y circuitos, neuronas y organelos, neurotransmisores, genes y moléculas quienes han tomado protagonismo para darnos una aproximación a la información neurocientífica reproducible, que disminuya la brecha epistemológica y explique la causalidad del autismo.

Cabe mencionar que ninguna de las teorías invalida a las demás y no tienen graduación respecto a su importancia. Por tanto, se aborda la mejor información disponible que se ha ofrecido de manera individual, para posteriormente observar cómo la actuación conjunta de estos protagonistas forma el novelesco espectro del TEA. La consideración inicial es de carácter neuroanatómico, con irregularidades en el giro frontal inferior y el cíngulo, corteza orbitofrontal y la amígdala. Las funciones de estas estructuras se muestran alteradas, manifestándose clínicamente como características no exclusivas del autismo, pero sí demasiado frecuentes, como la carencia de empatía, afectividad y cognición inadecuadas, falta de reconocimiento en expresiones faciales, corporales y emocionalidad de los otros, lo cual es fundamental para una comunicación y sociabilidad funcional¹⁸.

Dentro de las diferentes causas neurobiológicas del autismo se sugiere la presencia de alteraciones en la conectividad, tanto a nivel funcional como estructural. A nivel histopatológico, en la corteza cerebral del paciente afectado, se han encontrado disrupciones radiales y tangenciales en la organi-



zación fundamental de las neuronas y de la glía¹⁹. También se han identificado cambios en la densidad de las células, diferente orientación de las dendritas, un espacio reducido y diferente configuración de las microcolumnas de las neuronas, en ciertas partes del lóbulo frontal²⁰, y una disminución selectiva del número de neuronas en el cerebro medio²¹. Estos cambios perdurables en el neurodesarrollo llevan a conformar un modelo de alteración conectiva, en el cual las funciones cerebrales presentan diferente grado de actividad²² (**figura 2**).

La neurodiversidad del TEA está fundamentada por los cambios a diferente escala que se ha llegado a encontrar en el cerebro. ¿En qué momento ocurren estas alteraciones? Puede ocurrir durante la neurogénesis, la maduración y la migración neuronal, la sinaptogénesis y sinaptoplasticidad, la organización de estructuras o la activación funcional de estas^{23,24}. La presentación heterogénea del TEA tiene a la vez fundamento genético y epigenético, por ello también se han asociado un aproximado de 35 genes relacionados con la migración neuronal y la apertura de caminos de los axones²⁵. Esto demuestra la asociación del trastorno con los genes que codifican

la neurixina 1 y 3 (NRXN 1 y NRXN 3) así como del receptor GABA B3 (GABAR B3), pudiéndose agrupar estos cambios en el polimorfismo de un único nucleótido²⁵.

Hasta el momento, se ha identificado en algunas enfermedades con alta penetración a causa de mutaciones, como el síndrome de delección 16p11.2, la existencia de una expresión de muchos síntomas del trastorno²⁶. Sin embargo, el perfil clínico es muy variable en aquellos portadores de esta, reafirmando así los factores individuales de susceptibilidad. Por ello, la interacción de diferentes factores de riesgo con el cromosoma 15q11-q13 y la variabilidad en su expresión genética, se consideran elementos condicionantes de los diferentes endofenotipos dentro del espectro²⁷. Finalmente cabe mencionar que, a nivel molecular, son subunidades específicas de los canales de calcio las que se han involucrado en los mecanismos patológicos del autismo²⁸. A pesar de los avances logrados, no se comprende bien la causa biológica que explique los diferentes dominios en la sintomatología del TEA. Lo único claro, es que no existe un sustrato único y que son múltiples genes en su constante interacción con el ambiente,

lo que genera un patrón de neurovariabilidad que permite el desarrollo de los síntomas centrales y, según el grado de afectación, el resto de los síntomas acompañantes²⁹.

DIAGNÓSTICO

¿Qué es lo más importante del diagnóstico? Realizarlo en forma temprana para establecer intervenciones pertinentes que mejoren los resultados. ¿Cómo se establece el diagnóstico? A través de la recolección de datos biográficos y la habilidad para reconocer los criterios de DSM-5 /CIE-10. Existen 2 tendencias actualmente para hacer el diagnóstico de TEA, la primera es tradicional, ampliamente utilizada, pero con barreras y fallos constantemente criticados por expertos en el tema, es decir, el diagnóstico clínico representado por criterios de DSM-5. Los recientemente establecidos en la CIE-11 muestran una aproximación a la segunda tendencia que se estima revolucionaria, por el mencionado reciente establecimiento ha sido poco difundida, sustentada en evidencia científica que da apertura a información translacional, que probablemente conforme los futuros manuales y guías diagnósticas. En el presente trabajo se reitera el compromiso de facilitar al facultativo en contacto con la población general, la destreza para identificar oportunamente el TEA, por lo que a continuación se muestran los criterios DSM-5. La propuesta es no limitarse al conocimiento y herramientas actuales, por ello se muestra un atisbo a las tendencias futuras. A efecto de generar una metacognición se reitera la triada específica del espectro autista: 1) dificultad en la comunicación, 2) dificultad en la socialización, 3) patrones de conducta y actividades restringidas⁹.

Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM-5

Dentro del diagnóstico del TEA, las características clínicas individuales se registran a través del uso de especificadores:

- a) Con o sin déficit intelectual acompañante.
- b) Con o sin deterioro del lenguaje acompañante.
- c) Asociado a una afección médica/genética o ambiental/adquirida conocida.

- d) Asociado a otro trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento.

Además de los especificadores que describen los síntomas autistas:

- a) Edad de la primera preocupación.
- b) Con o sin pérdida de habilidades establecidas.
- c) Gravedad.

Estos especificadores ofrecen a los clínicos la oportunidad de individualizar el diagnóstico y de comunicar una descripción clínica más detallada de los individuos afectados. Por ejemplo, muchos de ellos, previamente diagnosticados de trastorno de Asperger, ahora recibirán un diagnóstico de TEA sin deterioro intelectual ni del lenguaje⁹. El primer paso es el rastreo de los criterios expuestos en la **tabla 1**, bajo disposición de reconocer la posibilidad de diferente expresión psicopatológica con base a la dimensionalidad del individuo.

El segundo paso después de la aplicación de estos criterios es la búsqueda intencionada de síntomas psiquiátricos atribuibles a otro trastorno y no meramente al TEA. La prevalencia de déficit intelectual en el autismo puro es de hasta el 60%, la epilepsia entre 5 y 40%³⁰ y lo más común y es casi la regla: ansiedad y depresión³¹.

Clasificación Internacional de Enfermedades 11a Edición, CIE-11

Los cambios del nuevo manual diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10 a CIE-11) se destacan por conceptualizar de manera breve el TEA, puntualizar las características esenciales o requeridas que no constituyen criterios en concreto, sino un conjunto de manifestaciones que pueden ser observadas por el clínico y orientarlo a establecer un diagnóstico sin la necesidad de un umbral de signos y síntomas presente, dejando a su criterio la formulación del diagnóstico, incluso de manera novedosa se propone establecer límites de normalidad y límites con otras condiciones que guardan similitud con el TEA, sin dejar de lado la posibilidad de características asociadas que pudieran llegar a aparecer, pero que no son requeridas, como por ejemplo las

Tabla 1. Criterios diagnósticos

<p>a) Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, manifestado por lo siguiente, actualmente o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos, pero no exhaustivos):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Las deficiencias en la reciprocidad socioemocional varían, p. ej. desde un acercamiento social anormal y fracaso de la conversación normal en ambos sentidos, pasando por la disminución en intereses, emociones o afectos compartidos, hasta el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales. 2. Las deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social varían, por ejemplo, desde una comunicación verbal y no verbal poco integrada, pasando por anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal o deficiencias de la comprensión y el uso de gestos, hasta una falta total de expresión facial y de comunicación no verbal. 3. Las deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones varían, por ejemplo, desde dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales, pasando por dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, hasta la ausencia de interés por otras personas. <p>Especificar la gravedad actual: La gravedad se basa en deterioros de la comunicación social y en patrones de comportamiento restringidos y repetitivos.</p>
<p>b) Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan en 2 o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos, pero no exhaustivos):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos (p. ej. estereotipias motoras simples, alineación de los juguetes o cambio de lugar de los objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas). 2. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal (p. ej. gran angustia frente a cambios pequeños, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales de saludo, necesidad de tomar el mismo camino o de comer los mismos alimentos cada día). 3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés (P. ej. fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes). 4. Hiper o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno (p. ej. indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicos, olfateo o palpación excesiva de objetos, fascinación visual por las luces o el movimiento). <p>Especificar la gravedad actual: La gravedad se basa en deterioros de la comunicación social y en patrones de comportamiento restringidos y repetitivos.</p>
<p>c) Los síntomas deben de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo (pero pueden no manifestarse totalmente hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida).</p> <p>d) Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual.</p> <p>e) Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el TEA con frecuencia coinciden; para hacer diagnósticos de comorbilidades de un trastorno del espectro autista y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.</p>
<p>Nota: A los pacientes con un diagnóstico establecido acorde al DSM-IV de trastorno autista, enfermedad de Asperger o trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otro modo, se les aplicará el diagnóstico de TEA. Los pacientes con deficiencias notables de la comunicación social, pero cuyos síntomas no cumplen los criterios de TEA, deben ser evaluados para diagnosticar el trastorno de la comunicación social (pragmática).</p> <p>Especificar:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Con o sin déficit intelectual acompañante. • Con o sin deterioro del lenguaje acompañante. • Asociado a una afección médica o genética, o a un factor ambiental conocido (nota de codificación: Utilizar un código adicional para identificar la afección médica o genética asociada). • Asociado a otro trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento (nota de codificación: Utilizar un código(s) adicional(es) para identificar el trastorno(s) del neurodesarrollo, mental o del comportamiento asociado(s). • Con catatonía (véanse los criterios de catatonía asociados a otro trastorno mental; nota de codificación: Utilizar el código adicional 293.89 [F06.1] catatonía asociada a trastorno del espectro autista para indicar la presencia de la catatonía concurrente).

características de género y las culturales, así como la presentación según la edad, todo lo cual se utiliza para poder aproximar un pronóstico. Este manual mundial es flexible y nos aparta del subdiagnóstico, muy probablemente en los próximos años sea el favorito de los psiquiatras; sin embargo, es deseable esperar que tal utilización no degenera en el sobre-diagnóstico. Por ello la CIE-11 se presentará en la Asamblea Mundial de la Salud para su adopción por los Estados Miembros, y entra en vigor el 1 de enero de 2022. Esta presentación es un avance que permitirá a los países planificar cómo usar la nueva versión, preparar las traducciones y capacitar a los profesionales de la salud de cada país³².

DESARROLLO Y CURSO

La identificación temprana es lo más importante en este punto. No hay mejor manera de iniciar que con la pregunta ¿quién identifica los primeros signos? Diferentes series de estudios indican que son los padres los primeros en identificar los “focos rojos” que alertan sobre el desorden; posteriormente, en orden decreciente, son otros familiares los que detectan un mal funcionamiento, además del personal de guardería o maestras en los primeros años académicos, médicos generales o pediatras y, finalmente, los amigos. Mucho más infrecuentes son –y justifican un estudio médico más extenso– las pérdidas de capacidades más allá de la comunicación social (p. ej. las pérdidas del autocuidado, de la capacidad de ir al lavabo, de las capacidades motoras) o las que ocurren después del segundo año de vida³³. Los síntomas se reconocen normalmente durante ese periodo de vida (12-24 meses de edad), pero se pueden observar antes del año si los retrasos del desarrollo son graves, o empezaron a notarse después de los 24 meses si los síntomas son más sutiles. La descripción del patrón de inicio puede incluir información acerca de los retrasos tempranos del desarrollo o de cualquier pérdida de capacidades sociales o del lenguaje. En los casos en que se han perdido tales capacidades, los padres o cuidadores pueden explicar la historia del deterioro gradual o relativamente rápido de los comportamientos sociales o las capacidades de expresión oral. Las características conductuales del TEA empiezan a

ser evidentes en la primera infancia, algunos casos manifiestan falta de interés por la interacción social durante el primer año de vida. Ciertos niños con esta alteración presentan un detenimiento o una regresión del desarrollo con deterioro gradual o relativamente rápido de los comportamientos sociales o del uso del lenguaje durante los primeros 2 años de vida.

Debe considerarse que el trastorno del espectro autista no es un trastorno degenerativo y es normal que el aprendizaje y la compensación continúen durante toda la vida. Los síntomas a menudo son muy marcados durante la infancia temprana y en los primeros años escolares, con mejoría del desarrollo típico en la infancia más tardía, al menos en algunas áreas (p. ej. aumento del interés por la interacción social). Una pequeña proporción de individuos se deteriora conductualmente durante la adolescencia, mientras que la mayoría mejora. Solamente una minoría de individuos con TEA vive y trabaja independientemente en la edad adulta; los que lo hacen tienden a contar con mayores capacidades lingüísticas e intelectuales, y logran encontrar un área que compagina sus especiales intereses y capacidades. En general, los individuos con un nivel menor de deterioro pueden ser más capaces de funcionar de forma independiente⁹.

COMPLICACIONES

¿Cuáles son las principales complicaciones del autismo? El aislamiento social y una vida indigna. Desde una perspectiva clínica, es importante reconocer los patrones del TEA para una mejor comprensión en el entendimiento de su psicodinamia y psicopatología. La estructura del autismo hace que este tenga vistas transdimensionales, pues incluso sus consecuencias sociales y psicobiológicas ahora son consideradas como independientes de la propia etiología³⁴. Los síntomas de tipo internalizante, como la disminución del estado de ánimo, la ansiedad, miedos, somatizaciones, fobias e inseguridad son prominentes dentro del espectro autista y pueden exacerbar los síntomas nucleares del desorden³⁵, complicando el cuadro con desempleo, abandono y falta de autonomía. Es importante destacar que esta última puede hacer que enfermedades médicas

Aquel con un verdadero interés por atender a un paciente con TEA debe estar dispuesto a examinar ese mundo interno y buscar posibilidades de relación con el mundo exterior. Atender cada núcleo con su debida pertinencia es clave en este padecimiento, lograr un lenguaje que ayude a cumplir las actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria es una meta primaria fundamental, ya que es la que propicia un buen pronóstico. Cada déficit de comunicación y sociabilidad tendrá una forma diferente de resolución y un grado variable de método, pero todas apuntan a un mejor pronóstico.

de tipo crónico-degenerativo sean diagnosticadas tardíamente y no sean atendidas en forma adecuada en su oportunidad. Una complicación también temida en estos pacientes es que la inestabilidad emocional y la dificultad para identificar sintomatología depresiva pueden llevar al suicidio.

PRONÓSTICO

¿Cuál es el pronóstico cuando se habla de TEA? Partiendo de un enfoque multidimensional, el pronóstico más honesto de aquel paciente con autismo es incierto. ¿Cuáles son las variables más importantes para establecer el pronóstico? La mejoría de los síntomas centrales dentro del espectro citado y el grado de adaptación funcional con autonomía y dignidad, así como la resolución de sintomatología psiquiátrica agregada. Resulta impredecible el grado de sociabilidad que se puede lograr. La calidad de vida de la persona con este desorden va a tener una proporcionalidad importante respecto del grado de involucramiento y el establecimiento de redes de apoyo que logre el psiquiatra a cargo. Aquel con un verdadero interés por atender a un paciente con TEA debe estar dispuesto a examinar ese mundo interno y buscar posibilidades de relación con el mundo exterior. Atender cada núcleo con su debida pertinencia es clave en este padecimiento, lograr un lenguaje que ayude a cumplir las actividades bási-

cas e instrumentadas de la vida diaria es una meta primaria fundamental, ya que es la que propicia un buen pronóstico. Cada déficit de comunicación y sociabilidad tendrá una forma diferente de resolución y un grado variable de método, pero todas apuntan a un mejor pronóstico.

TRATAMIENTO

¿Cuál es la mejor manera de atender a un paciente con autismo? Aquella que facilite el desarrollo de las habilidades sociales. Ningún medicamento ha sido aprobado para el tratamiento de los síntomas capitales del trastorno del espectro autista. Respecto de este tópico, permanece lejano el disponer de una guía universal que ayude a normar la conducta terapéutica para estos pacientes; por ello, aquel facultativo que tenga a su cargo a estos pacientes, deberá mantenerse al pendiente de las publicaciones de alto impacto e investigaciones recientes, como aquellas que proponen un potencial efecto terapéutico de la oxitocina intranasal para estos síntomas y prestar atención a las tendencias propuestas para mejorar la sociabilidad de estos individuos, así como la utilización de las respectivas aplicaciones. La mayor evidencia para sustentar el tratamiento de un portador de TEA y su comorbilidad proviene de investigaciones recientes. Se propone una terapia integrativa, la cual no es lineal o escalonada, sino que emplea herramientas pertenecientes a 3 formas diferentes de intervenir, y pueden ser utilizadas a criterio clínico para la atención individualizada de los pacientes según sus necesidades.

Psicoterapia

La terapia intensiva de comportamiento se refiere al análisis de comportamiento aplicado (ACA, o *applied behavior analysis* [ABA]), la cual representa la única terapia convencional que provee, mediante métodos basados en evidencia, una mejora marginal en los síntomas nucleares del TEA. El ACA se encarga de tratar el comportamiento y está diseñado para que sus técnicas incrementen la sociabilidad apropiadamente y disminuyan la severidad o emergencia de comportamientos desafiantes^{36,37}. ACA se concentra en enseñar comportamientos específicos de manera sistémica repitiendo ensayos, ha tenido

utilidad en mejorar la comunicación, la reciprocidad social y disminuir los comportamientos repetitivos. Basados en los principios de ACA se han desarrollado otras terapias, las cuales hasta el momento han tenido un marco más extenso a la hora de ayudar en la sociabilización, comunicación y actividades de los pacientes con TEA. Entre estas están la formación de respuesta fundamental, tratamiento y educación autista de niños discapacitados relacionados con la comunicación (*pivotal response training, treatment and education of autistic and related communication handicapped children* [TEACCH]), y el modelo basado en relaciones, desarrollo y diferencias individuales (Developmental, Individual Difference, Relationship-based [DIR®/Floortime™] Model)^{38,39}. También existen métodos más simples dirigidos a aquellos pacientes menos desafiantes, como son las terapias específicas del lenguaje, ocupacional o de integración sensorial.

Psicofarmacología

Son diferentes los grupos farmacológicos empleados, su fin ha sido, de manera histórica, el control sintomático de las comorbilidades y sus disturbios afectivos y conductuales, encontrándose que lo más común asociado al TEA es la ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), compulsiones y comportamientos repetitivos, irritabilidad y agresión. Sin embargo, actualmente existen varias propuestas para atender los síntomas capitales del trastorno.

Antipsicóticos

La risperidona y el aripiprazol son los únicos aprobados por la Agencia de Regulación de Bebidas y Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration [FDA]) para atender la irritabilidad y comportamiento explosivo de estos pacientes⁴⁰. La primera opción es la risperidona, en menores de 12 años se recomienda solución de 1 mg/mL⁴¹. En mayores de 12 años se puede continuar la terapéutica con tabletas de 1 mg, tomando vía oral 1 mg cada 12 horas.

El aripiprazol puede ser utilizado en casos severos de irritabilidad y agresión auto o heterodirigida. Igualmente se recomienda en los primeros 12 años

de vida, la solución de 1 mg/ml, se inicia con la administración de 1 ml 2 veces al día y se incrementar la dosis 1-2 ml por semana hasta un total de 5 ml o 5 mg 2 veces al día⁴¹. Ambos antipsicóticos atípicos comparten el mismo perfil de efectos adversos (ganancia de peso, apetito voraz, hipertrigliceridemia, somnolencia, síntomas extrapiramidales, alteraciones al electrocardiograma [EKG], etc.) Por ello es necesario iniciar de manera lenta y a dosis baja para disminuir la aparición de estos efectos adversos⁴². También es recomendable una monitorización estándar que incluya evaluación de riesgo metabólico y control de peso, así como la toma del electroencefalograma (EEG), en busca de prolongación de intervalo QT, de manera trimestral o semestral. En caso de aripiprazol también es recomendable la toma de biometría hemática de control en busca de posible neutropenia y la evaluación de ideación suicida.

Estimulantes

El TDAH puede estar presente hasta en el 50% de los pacientes con TEA⁴³. Anecdóticamente, los niños con autismo tienden a ser más sensibles al uso de estimulantes y muchos reportan efectos adversos como irritabilidad, emocionalidad elevada, disminución del apetito e insomnio⁴⁴. Por ello es importante iniciar también con la premisa “empezar a dosis baja e ir lento”. Media tableta de metilfenidato de 10 mg de liberación inmediata es típicamente la dosis inicial, teniendo la posibilidad de aumentar la dosis según respuesta. En otras circunstancias se ha evaluado el uso de medicamentos no estimulantes como los inhibidores selectivos de noradrenalina, en su representación está la atomoxetina, la cual puede ser iniciada a 0.4 mg/kg e incrementar hasta 1.2 mg/kg 1 vez al día⁴⁵.

Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, ISRS

La fluoxetina es el medicamento con el cual se tiene mayor experiencia para tratar la ansiedad, depresión, fobias y compulsiones en niños, adolescentes y adultos con autismo. El citalopram y el escitalopram han tenido resultados mixtos en diferentes estudios, por ello la fluoxetina es el medicamento preferido en

solución de 4 mg/ml, se recomienda iniciar con dosis bajas en caso de ansiedad y compulsiones, siendo la dosis 1 ml/4 mg al día e ir aumentando 1 ml/4 mg cada semana hasta alcanzar 5 ml/20 mg⁴⁶. En caso de depresión, es posible iniciar con 2 ml/8 mg por una semana y posteriormente la dosis estándar de 5 ml/20 mg. Los efectos adversos más comunes son de tipo gastrointestinal, pero cabe destacar que estos efectos son transitorios en la mayoría de los casos⁴⁷.

Nuevos agentes farmacológicos

El objetivo de estos agentes es manipular específicamente los receptores y los canales, así como los neurotransmisores relacionados o sensibles al glutamato, glutamina, glicina, GABA, NMDA, nicotina y opioides. Su propósito es la mejora de los síntomas principales del TEA. Han demostrado cierta mejoría en estos síntomas la N-Acetil cisteína, memantina, D-cicloserina, naltrexona y oxitocina. La N-acetil cisteína es un modulador del glutamato que puede ser administrado vía oral 900 mg 1-3 veces al día. Esta sustancia ha mostrado beneficio en disminuir la irritabilidad asociada o no a la risperidona^{48,49}. La memantina en dosis de 10-20 mg al día, demostró en una revisión sistemática que asociada a terapia conductual logra producir una mejoría en los síntomas nucleares del desorden⁵⁰. En cuanto a la D-cicloserina, hoy se sabe que actúa sobre los receptores NMDA y en 2 estudios recientes se encontró una mejoría en la sociabilidad⁵¹. La dosis de 50 mg al día vs. placebo mostró mejoría tanto en la escala de respuesta social como en la lista de revisión del comportamiento aberrante^{52,53}. Respecto a la naltrexona, una revisión sistemática solo demostró que una dosis de 0.5 mg/kg y 2 mg/kg mejoraron la hiperactividad mas no los síntomas nucleares⁵⁴. Finalmente, con resultados más prometedores ha resultado la oxitocina, la cual incrementa la sociabilización al mejorar la cognición social y la reciprocidad. La dosis intranasal de 0.4 UI/kg ha sido la mayormente empleada^{55,56}. No existe una guía de tratamiento establecida que recomiende la utilización de estas últimas propuestas. Los resultados tempranos en cada uno de estos medicamentos han sido mixtos, en revisiones sistemáticas se muestra cierta mejoría de los síntomas centrales y se destaca

su inocuidad a la dosis establecida, por ello vale la pena indicar que los clínicos comiencen con cuidado y pertinencia a utilizar estas nuevas propuestas para enriquecer la información anecdotica y consecutivamente los estudios científicos robustos y contundentes. ●

REFERENCIAS

1. Artigas-Pallares J, Paula I. El autismo 70 años después de Leo Kanner y Hans Asperger. *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatr.* 2012;32(115):567-87.
2. Moskowitz A, Heim G. Eugen Bleuler's Dementia praecox or the group of schizophrenias (1911): a centenary appreciation and reconsideration. *Schizophr Bull.* 2011;37(3):471-9.
3. Kanner L. The conception of wholes and parts in early infantile autism. *Am J Psychiatry.* 1951;108(1):23-6.
4. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med.* 1981;11(1):115-29.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-II)*. 2nd ed. Arlington, TX: American Psychiatric Association Publishing; 1968.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)*. 3rd ed. Arlington, TX: American Psychiatric Association Publishing; 1987.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4th ed. Arlington, TX: American Psychiatric Association Publishing; 2000.
8. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord.* 1979;9(1):11-29.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Arlington, TX: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
10. DSM-5 [Internet]. Dsm5.org. [Citado: 2015 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.dsm5.org> Autism Spectrum Disorder Fact Sheet.
11. Lundström S, Reichenberg A, Anckarsäter H, Lichtenstein P, Gillberg C. Autism phenotype versus registered diagnosis in Swedish children: prevalence trends over 10 years in general population samples. *BMJ.* 2015;350(apr28 2):h1961.
12. Lyall K, Baker A, Hertz-Pannier I, Walker CK. Infertility, and its treatments in association with autism spectrum disorders: a review and results from the CHARGE study. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(8):3715-34.
13. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015;125(3):926-38.
14. Beard CM, Panser LA, Katusic SK. Is excess folic acid supplementation a risk factor for autism? *Med Hypotheses.* 2011;77(1):15-7.

15. Office of the Commissioner. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Fda.gov. 2021 [citado: 4 de abril de 2009]. Disponible en: <https://www.fda.gov/> Folic Acid Fortification: Fact and Folly.
16. Home [Internet]. Who.int. [citado: 25 de enero de 2001]. Disponible en: <https://www.who.int/> World Health Organization. Recent concerns regarding MMR vaccine.
17. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32(29):3623-9.
18. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*. 2008;31(3):137-45.
19. Hutsler JJ, Love T, Zhang H. Histological and magnetic resonance imaging assessment of cortical layering and thickness in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):449-57.
20. Buxhoeveden DP, Semendeferi K, Buckwalter J, Schenker N, Switzer R, Courchesne E. Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006;32(5):483-91.
21. Schumann CM, Amaral DG. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci*. 2006; 26(29):7674-9.
22. Geschwind DH. Autism: many genes, common pathways? *Cell*. 2008;135(3):391-5.
23. Knudsen EI. Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *J Cogn Neurosci*. 2004;16(8):1412-25.
24. Levitt P. Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr*. 2003;143(4):35-45.
25. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex*. 2007;17(4):951-61.
26. Moreno-De-Luca A, Evans DW, Boomer KB, Hanson E, Bernier R, Goin-Kochel RP, et al. The role of parental cognitive, behavioral, and motor profiles in clinical variability in individuals with chromosome 16p11.2 deletions. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):119-26.
27. Shao Y, Cuccaro ML, Hauser ER, Raiford KL, Menold MM, Wolpert CM, et al. Fine mapping of autistic disorder to chromosome 15q11-q13 by use of phenotypic subtypes. *Am J Hum Genet*. 2003;72(3):539-48.
28. Kullmann DM. Neurological channelopathies. *Annu Rev Neurosci*. 2010;33(1):151-72.
29. Robinson EB, Koenen KC, McCormick MC, Munir K, Hallett V, Happé F, et al. A multivariate twin study of autistic traits in 12-year-olds: testing the fractionable autism triad hypothesis. *Behav Genet*. 2012;42(2):245-55.
30. R. T, I.R.: Epilepsy in autism. *Lancet Neurol*. 2002;1:352-358.
31. Lecavalier L. Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(8):1101-14.
32. First MB, Reed GM, Hyman SE, Saxena S. The development of the ICD-11 clinical descriptions and diagnostic guidelines for mental and behavioural disorders. *World Psychiatry*. 2015;14(1):82-90.
33. Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(8):889-95.
34. Tebartz van Elst L, Pick M, Biscaldi M, Fangmeier T, Riedel A. High-functioning autism spectrum disorder as a basic disorder in adult psychiatry and psychotherapy: psychopathological presentation, clinical relevance, and therapeutic concepts. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;263 Suppl 2(S2): S189-96.
35. Factor RS, Ryan SM, Farley JP, Ollendick TH, Scarpa A. Does the presence of anxiety and ADHD symptoms add to social impairment in children with autism spectrum disorder? *J Autism Dev Disord*. 2017;47(4):1122-34.
36. Lovaas OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol*. 1987;55(1):3-9.
37. Reichow B, Barton EE, Boyd BA, Hume K. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD009260.
38. Hardan AY, Gengoux GW, Berquist KL, Libove RA, Ardel CM, Phillips J, et al. A randomized controlled trial of Pivotal Response Treatment Group for parents of children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(8):884-92.
39. Virues-Ortega J, Julio FM, Pastor-Barriuso R. The TEACCH program for children and adults with autism: a meta-analysis of intervention studies. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(8):940-53.
40. Kirino E. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy options for the treatment of irritability in autistic children. *Clin Med Insights Pediatr*. 2014;8:17-30.
41. Wink LK, Early M, Schaefer T, Pottenger A, Horn P, McDougle CJ, et al. Body mass index change in autism spectrum disorders: comparison of treatment with risperidone and aripiprazole. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(2):78-82.
42. Kimura G, Kadoyama K, Brown JB, Nakamura T, Miki I, Nisiguchi K, et al. Antipsychotics-associated serious adverse events in children: an analysis of the FAERS database. *Int J Med Sci*. 2015;12(2):135-40.
43. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014;383(9920):896-910.
44. McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1312-21.
45. Fiks AG, Mayne SL, Song L, Steffes J, Liu W, McCarn B, et al. Changing patterns of alpha agonist medication use in children and adolescents 2009-2011. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):362-7.

46. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2013;(8):CD004677.
47. Mouti A, Reddiough D, Marraffa C, Hazell P, Wray J, Lee K, et al. Fluoxetine for Autistic Behaviors (FAB trial): study protocol for a randomized controlled trial in children and adolescents with autism. *Trials*. 2014;15(1):230.
48. 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):956-61.
49. Nikoo M, Radnia H, Farokhnia M, Mohammadi M-R, 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):11-7.
50. Rossignol DA, Frye RE. The use of medications approved for Alzheimer's disease in autism spectrum disorder: A systematic review. *Front Pediatr*. 2014;87.
51. Posey DJ, Kem DL, Swiezy NB, Sweeten TL, Wiegand RE, McDougle CJ. A pilot study of D-cycloserine in subjects with autistic disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2115-7.
52. Urbano M, Okwara L, Manser P, Hartmann K, Herndon A, Deutsch SI. A trial of D-cycloserine to treat stereotypies in older adolescents and young adults with autism spectrum disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(3):69-72.
53. Urbano M, Okwara L, Manser P, Hartmann K, Deutsch SI. A trial of d-cycloserine to treat the social deficit in older adolescents and young adults with autism spectrum disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27(2):133-8.
54. Roy A, Roy M, Deb S, Unwin G, Roy A. Are opioid antagonists effective in attenuating the core symptoms of autism spectrum conditions in children: a systematic review: Opioid antagonists, autism, intellectual disability, children. *J Intellect Disabil Res*. 2015;59(4):293-306.
55. Young LJ, Barrett CE. Neuroscience. Can oxytocin treat autism? *Science*. 2015;347(6224):825-6.
56. Anagnostou E, Soorya L, Brian J, Dupuis A, Mankad D, Smile S, et al. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res*. 2014;1580: 188-98.

