

Contribución Original

Carlos G Aguirre-Velázquez,¹
José Manuel Ruelas-Tapia,¹
Manuel Esquer-Summano²

¹Escuela de Medicina,
Tecnológico de Monterrey

²Centro de Orientación
Temprana Integral Infantil, León,
Guanajuato

Efecto de la memantina sobre la conducta y atención conjunta en niños con trastorno del espectro autista

Effect of memantine on behavior and joint attention in children with autism spectrum disorder

Resumen

Introducción: El trastorno del espectro autista (TEA) presenta síntomas en la interacción social, comunicación, intereses restringidos y conductas repetitivas. Se ha propuesto una hipótesis de alteraciones en el glutamato para explicar la variada sintomatología del TEA. La memantina es un bloqueador intermitente de los receptores N-metyl-D-aspartato (NMDA) del glutamato que puede tener efectos terapéuticos en el TEA.

Objetivo: Demostrar que la memantina tiene efectos terapéuticos sobre las conductas anormales y las habilidades de atención conjunta (AC) en un grupo de niños con TEA.

Métodos: Ensayo clínico abierto a 15 niños con TEA tratados con memantina por dos meses. Se cuantificaron los síntomas conductuales anormales, efectos secundarios, mejorías y empeoramientos, así como la atención conjunta por video clínico pre y post memantina.

Resultados: Grupo de 15 pacientes con TEA, 11 niños y 4 niñas. Edades de 2.6 a 9 años (media de 5.8 años). El 93% de los padres reportaron mejoría; en atención (60%), comunicación y lenguaje (53%) y comprensión (40%). Los efectos secundarios reportados fueron leves en el 86%. En la escala ABC-C se observó mejoría en el 57%. Las calificaciones de atención conjunta demostraron una mejoría promedio de 0.75 puntos con valor de p no significativos (p=0.40).

Conclusiones: La memantina tiene efectos terapéuticos sobre las conductas anormales en la escala ABC-C. En la tarea de AC pre y postratamiento, la diferencia positiva no tuvo significancia estadística. La memantina es bien tolerada por los pacientes pediátricos con TEA.

Consideramos que la memantina es un recurso terapéutico nuevo y útil en el autismo infantil requiriendo más investigaciones con estudio doble ciego y placebo.

Palabras clave

Atención conjunta, autismo tratamiento, memantina

Abstract

Introduction: The autism spectrum disorder (ASD) show symptoms in social interaction, communication, restricted interests and repetitive behaviors. It has proposed a hypothesis of abnormal glutamate to explain the varied symptoms of ASD. Memantine is an intermittent blocker of methyl-N-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor that may have therapeutic effects in the ASD.

Objective: To demonstrate that memantine has therapeutic effects on abnormal behavior and abilities of joint attention in a group of children with ASD.

Methods: This is a prospective study of 15 children with ASD in an open label clinical trial with memantine for two months. Consistency in treatment, side effects, aggravations and improvements were scored in a survey via email by parents. ABC-C scale to the abnormal behaviors of ASD was applied. Joint attention pre- and post memantine was evaluated in clinical videos.

Results: We recruited a group of 15 children with ASD, 11 male and 4 female, ages 2.6 to 9 years (mean 5.8 years). The parents reported improvement (93% overall) in attention (60%), communication and language (53%) and overall understanding (40%). Reported side effects were mild in 86%. In the ABC-C scale improvement it was observed in 57%. Joint attention ratings showed an average nonsignificant improvement of 0.75 points ($p = 0.40$).

Conclusions: Memantine has therapeutic effects on abnormal behavior in the ABC-C scale. The task of joint attention pre and post positive difference it was not statistically significant. Memantine is well tolerated by pediatric patients with ASD. We believe that the memantine is a new and useful therapeutic resource in childhood autism and requiring more double-blind studies with placebo.

Keywords

Autism treatment, joint attention, memantine

Correspondencia:

Dr. Carlos G. Aguirre Velázquez. Ave. la clínica número 2520, interior 506.
Colonia sertoma. C.P. 64718, Monterrey, N.L., México.
Tel. 81-15228986.
Correo electrónico:
drcaguirre@hotmail.com

Introducción

Los trastornos del espectro autista (TEA) se caracterizan por ser de inicio temprano en el neurodesarrollo, con dificultades en la interacción social, comunicación, intereses restringidos y conductas repetitivas. El autismo es definido como un espectro clínico con gran heterogeneidad en su presentación, grado del impedimento social y habilidad intelectual. Los síntomas asociados son múltiples y con etiología diversa. El TEA está incluido en la categoría de trastornos del neurodesarrollo en el DSM-V.¹ Actualmente no existe una cura para los síntomas centrales del autismo. Algunos grupos de medicamentos como los antipsicóticos atípicos se han utilizado para tratar los problemas de conducta asociados, como la agresividad y la autoagresión.² Las intervenciones farmacológicas pueden ser de ayuda en la implementación de las terapias conductuales al reducir la interferencia de los síntomas asociados como la irritabilidad y la hiperactividad.³

Recientemente se han propuesto dos hipótesis para el autismo basados en alteraciones del glutamato. El glutamato es considerado como el mayor neurotransmisor excitatorio del cerebro y está altamente distribuido a través del sistema nervioso central, siendo crucial en la plasticidad neuronal y el mantenimiento de la función cognitiva.⁴ Sin embargo un exceso de glutamato se convierte en un potente neurotóxico que puede producir muerte neuronal o influir en la fisiopatología de múltiples trastornos neuropsiquiátricos. La hipótesis hiperglutamatoérgica en el cerebro de los autistas⁵ es apoyada por la evidencia de la reducción de las enzimas glutamato descarboxilasa 65 y 67,⁶ además de incremento de células gliales que puede contribuir al aumento en la disponibilidad cerebral de glutamato.⁷ La hipótesis alternativa es la hipoglutamatoérgica que se fundamenta en dos hallazgos: 1) Los estudios de neuroimagen que demuestran aberraciones en las regiones cerebrales que tienen neuronas ricas en glutamato y 2) similitudes entre los síntomas producidos por los antagonistas de la N-metil-D-aspartato (NMDA) en sujetos sanos y aquellos vistos en los autistas.⁸

La memantina (1-amino-3, 5-dimetiladamantate) es un antagonista de los receptores NMDA que produce un bloqueo parcial de los efectos del glutamato. Bloquea el receptor de NMDA asociado al canal iónico similar al magnesio por unión directa o cercana al sitio de unión del magnesio. Actúa como un bloqueador no competitivo del canal abierto, con baja afinidad y que entra en el receptor del canal, preferentemente cuando está excesivamente abierto.⁹ La memantina se ha utilizado en múltiples padecimientos neuropsiquiátricos.¹⁰ A la fecha hay cuatro estudios publicados de ensayos abiertos que investigan el uso de la memantina en el TEA: Chez et al. (2007),¹¹ Erickson et al. (2007),¹² Niederhofer, (2007)¹³ y Owley et al. (2006).¹⁴ Y sólo un estudio controlado con placebo doble ciego con memantina para el manejo del autismo en niños de Ali Ghaleiha et al. (2013).¹⁵ En ninguno de los estudios previos se reportan los efectos de la memantina sobre la atención conjunta. Se hace evidente la necesidad de investigar más este recurso terapéutico para los niños con TEA, para los síntomas centrales y asociados, lo cual es el objetivo de este trabajo.

En el constructo de la cognición social descrito por Alessandri, Mundy y Tuchman¹⁶ el término "atención conjunta" se refiere a la capacidad que demuestran los individuos para coordinar la atención con un interlocutor social con respecto a algún objeto o acontecimiento. Actualmente, la alteración de la atención conjunta y más especialmente la habilidad para iniciar la atención conjunta (IAC) deficiente se considera un síntoma fundamental del autismo y gran parte de los instrumentos de diagnóstico y de cribado empleados hoy en día para el autismo incluyen medidas relacionadas.¹⁷

El objetivo de este estudio fue demostrar si la memantina tiene efectos terapéuticos sobre las conductas anormales y las habilidades de atención conjunta en un grupo de niños con TEA.

Materiales y métodos

Ensayo clínico abierto de un grupo de 15 niños pertenecientes a una asociación de padres de niños autistas (JAKC'S asociación de autismo reflejando sonrisas y sensaciones A.C.) de la ciudad de Nuevo Laredo, Tamaulipas, México, quienes tenían el diagnóstico de TEA realizado por diferentes métodos, escalas y estudios complementarios. Se obtuvo consentimiento informado firmado por los padres para realizar videos clínicos, al inicio y al final del período de tratamiento, y para recibir tratamiento con memantina sola o en adición a tratamientos previos durante 2 meses entre agosto y septiembre de 2014. Se diseñó una tarea de atención conjunta del tipo "inicio de atención conjunta" (IAJ) en presencia de uno o ambos padres, como parte de la exploración neuropsiquiátrica. La conducta del paciente se filmó para su análisis y calificación posterior por uno de los autores en forma ciega y aleatorizada. Los autores realizaron valoración neuropsiquiátrica para confirmar el diagnóstico clínico de TEA según criterios del DSM-V, escalas de MCHAT-ES, ASSQ-REV y ABC-C de conductas anormales.

Se aplicó una encuesta de conductas anormales aberrant behavior checklist-community (ABC-C)18 inicial y al final del periodo de 2 meses de tratamiento. Así mismo se diseñó una encuesta apreciativa contestada libremente por los padres vía correo electrónico para la determinación de la constancia del tratamiento, mejorías o empeoramientos de los síntomas, efectos secundarios de una lista de 17 efectos adversos reportados con opción para "otros". La tarea de atención conjunta (AC) consistió en la introducción sorpresiva de un juguete luminoso al alcance del niño y con libertad para su manipulación en el contexto de la valoración neurológica. Se indicó a los padres no intervenir gestual o verbalmente en las respuestas del niño. Las conductas espontáneas fueron video grabadas durante un período de observación de 2 a 3 minutos máximo. Se elaboró una tabla de calificación para la atención conjunta (tipo IAC) desglosando las habilidades según Mundy y cols.,¹⁹ calificando las siguientes conductas:

a) contacto visual, b) alternancia, c) apuntar y d) mostrar. Otorgando un valor de +1 a la presencia de la conducta, 0 inconstancia y de -1 a la ausencia de la conducta.

Los pacientes recibieron memantina a una dosis de 5 mg vía oral en un rango de peso de 10 a 40 kg y de 10 mg en mayores de 40 kg. La dosis de 24 horas se dividió en dos tomas con alimentos, no más allá de las 2 pm. La memantina se agregó sin suspender otros tratamientos farmacológicos previos, ni las diversas terapias que recibían los pacientes. Una vez terminado el período de tratamiento se recabó la información de los expedientes y encuestas aplicadas. Los videos fueron calificados por un investigador independiente para su análisis posterior. Se realizaron medidas de tendencia central, Chi cuadrada, prueba de Person y t de Student a dos colas para los videos clínicos, con el paquete estadístico SPSS. Se utilizó paquete excel para elaboración de las tablas y gráficas que se presentan en este escrito.

Resultados

Se presenta la información clínica y videos de 15 pacientes con TEA, 11 (73%) niños y 4 niñas (27%) en un rango de edad entre 2.6 y 9 años, con un promedio de 5.8 años. Todos recibieron tratamiento con memantina en forma constante por 2 meses; 12 pacientes 5 mg y 3 pacientes 10 mg al día. Siete pacientes (46%) tenían tratamiento previo; risperidona (4), imipramina (1), oxcarbamazepina (1) y atomoxetina (1). En la **tabla 1** se muestran las características del grupo que recibió tratamiento con memantina y el reporte apreciativo de los padres de la conducta del paciente, así como efectos adversos. Los padres reportaron en una encuesta apreciativa (vía correo electrónico) mejoría general de la conducta en 13 pacientes (93%): en atención (60%), lenguaje y comunicación (53%) y comprensión (40%). En un paciente (6.6%) no se observó mejoría. Se reportó agravación de algunos síntomas conductuales en 10/15 (66.6%): estereotipias manuales (26.6%),

irritabilidad (20%) e inquietud (20%). Ninguna agravación en 5/15 (33.3%). Algunos pacientes presentaron mejorías en algunos aspectos de su cuadro clínico y agravación en otros. Los efectos adversos se presentaron en 13 pacientes (86.6%): aumento del apetito (53.3%), irritabilidad (46.6%) y auto o heteroagresión (26%). Sólo un paciente (6.6%) suspendió el tratamiento por diarrea profusa como efecto secundario. No se reportaron efectos adversos serios. Con el objetivo de conocer si los efectos adversos se debían al uso de otros medicamentos o a la interacción de memantina con otros fármacos (risperidona, oxcabamazepina, imipramina) se obtuvo el valor de prueba de chi cuadrada > 0.05 , indicando que los efectos adversos registrados pertenecen al uso de memantina.

Se analizaron las encuestas de conductas anormales (ABC-C) aplicadas al inicio y al final del tratamiento obteniendo el número de síntomas anormales individual y promedio del grupo para cada una de las 5 escalas: irritabilidad, letargia, hiperactividad, estereotipias y lenguaje inapropiado. Los resultados se presentan en la *figura 1*. En la encuesta pre-tratamiento la escala de hiperactividad obtuvo el mayor número de conductas anormales en promedio (11), irritabilidad (5), letargia (5), estereotipias (4) y lenguaje inapropiado (3). Al comparar el número de síntomas de las diferentes escalas pre y post-tratamiento se observó una disminución de síntomas con mejoría en todas las escalas. En la escala de hiperactividad de 11 a 5 síntomas post-tratamiento (54.5%), en las escalas de irritabilidad 5 a 2 síntomas (52.3%), letargia de 5 a 3 síntomas (40%), estereotipias de 4 a 1 síntoma (75%) y lenguaje inapropiado 3 a 0.6 síntomas (81%) (*tabla 2*).

Las calificaciones de la tarea de atención conjunta (AC) realizada al inicio (vid. 1) y después de 2 meses de tratamiento (vid. 2) se presentan en la *tabla 3*. Para análisis estadístico los valores inferiores a 0 se consideraron como pobreza de atención conjunta, mientras que valores positivos se consideraron como presencia de habilidad de atención conjunta, se compararon los resultados entre la evaluación pretratamiento y postratamiento con chi-cuadrada de Pearson*. Lo cual indica que los resultados del

pre y post tratamiento no son iguales, apoyando la hipótesis de que la memantina tiene un efecto favorable sobre la atención conjunta.

En las calificaciones obtenidas en el primer video de atención conjunta 9 pacientes (75%) obtuvieron calificaciones negativas y 1 (8.3%) positivas, obteniendo en total -18 puntos con una media de -1.5 para el grupo TEA. En el segundo video los puntos obtenidos fueron negativos en 5 (41.6%) y ninguno positivos (0%), con un total de -9 puntos y una media de -0.75 para el grupo TEA. Mostraron cambios positivos (+) el 58%, cambios negativos (-) el 17% y el 25% no tuvieron cambios. Solo 3 pacientes (25%) obtuvieron calificaciones negativas de 2 o más puntos bajo tratamiento con memantina. El efecto terapéutico de la memantina sobre la atención conjunta en total acumuló 9 puntos positivos, con una mejoría de +0.75 puntos en promedio para este grupo TEA. El valor de $p > 0.40$ resultó no significativo para esta diferencia, influyendo el pequeño tamaño de la muestra.

Caso	Sexo	Edad en años	Memantina / 24 hs	Otros txs	Mejoría	Empeoramiento	Efectos adversos
1	M	9	5 mg	Risp	Atención, lenguaje y comprensión.	Estereotipias e inquietud.	Irritabilidad, agresividad, aumento del apetito
2	M	4.5	5 mg	-	Atención y lenguaje	Estereotipias.	Insomnio, aumento del apetito, rash.
3	F	5	5 mg	Imip	Sociabilidad, irritabilidad.	Ninguna	Aumento de apetito, diarrea.
4	F	6	10 mg	-	Comprensión, lenguaje, juego.	Inquietud, irritabilidad.	Aumento del apetito, irritabilidad, cólicos.
5	M	8	10 mg	Oxc	Lenguaje, estereotipias.	Insomnio, ansiedad, aumento de apetito	Insomnio, aumento del apetito.
6	M	6	5 mg	Atx	Lenguaje, comprensión, juego.	Atención.	Irritabilidad, agresión, insomnio, tics.
7	M	7	5 mg	-	Atención.	Irritabilidad.	Ninguno
8	F	6	5 mg	-	Ansiedad, socialización.	Ninguna.	Aumento del apetito.
9	M	3.6	5 mg	-	Atención, inquietud, comprensión.	Ninguna.	Ninguno.
10	M	2.6	5 mg	-	Ninguna.	Ninguna	Irritabilidad.
11	M	8	5 mg	-	Atención, irritabilidad, tolerancia.	Bajo apetito.	Irritabilidad, disminución del apetito.
12	M	4	5 mg	-	Atención, inquietud.	Ninguna.	Irritabilidad, autoagresión, aumento del apetito.
13	F	8	5 mg	Risp	Atención, comprensión, lenguaje.	Irritabilidad, agresividad, estereotipias.	Insomnio, autoagresión, tics.
14	M	4.5	5 mg	Risp	Atención, comunicación, irritabilidad.	Estereotipias.	Somnolencia, bajo apetito.
15	M	6	10 mg	Risp	Atención, lenguaje, comprensión.	Inquietud, insomnio.	Irritabilidad, insomnio, cefalea, aumento del apetito.

*Risp=risperidona, Imip=imipramina, Oxc=oxcarbamazepina, Atx=atomoxetina.

Tabla 1. Características del grupo TEA con memantina.

Escala	Síntomas Pre tx*	Síntomas Post tx*	Mejoría (%)
Irritabilidad	5.25	2.5	52.3%
Letargia	5.00	3.0	40.0%
Estereotipias	4.00	1.0	75.0%
Hiperactividad	11.0	5.0	54.5%
Lenguaje inapropiado	3.30	0.6	81.0%
Total	28.55	12.10	57.7%

*Número de síntomas por escala en promedio.

Tabla 2. Efecto de la memantina sobre las conductas anormales en niños con TEA

Caso	Vid. 1	Vid. 2	Efecto*
1	4	0	+1
2	-2	-1	+2
3	-2	0	-1
4	0	-1	0
5	-6	-6	+4
6	-2	2	+2
7	-2	0	+2
8	-2	0	+5
9	-4	1	-5
10	2	-3	+3
11	-2	1	0
12	-2	-2	+9
Total	-18	-9	+0.75
Promedio	-1.5	-0.75	p=0.40

*Cambio + o - en la calificación de video de atención conjunta (AC).

Tabla 3. Calificación de Videos de AC.

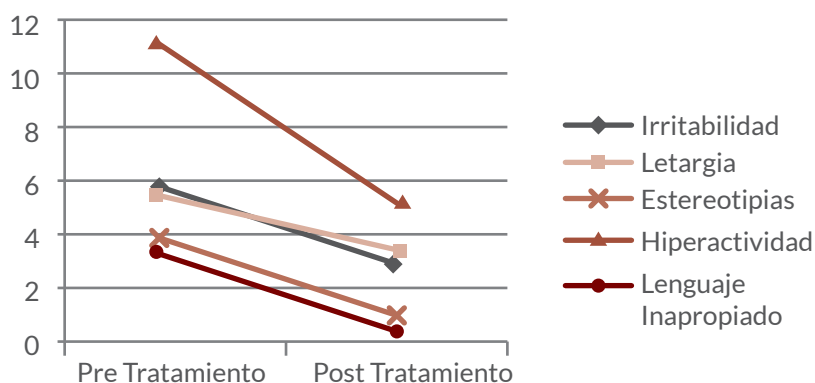


Figura 1. Efecto de la memantina en conductas anormales. Número de síntomas promedio por escala en ABC-C en el grupo TEA.

Discusión

En las últimas dos décadas se han hecho avances significativos en el desarrollo de estrategias de tratamiento farmacológico para el TEA, tanto en los síntomas centrales como los asociados.² Algunas líneas de investigación se basan en la hipótesis de las anomalías en la neurotransmisión glutamatoérgica en la fisiopatología del autismo,⁴⁻⁹ por lo cual se ha incrementado el interés por los antagonistas de los receptores NMDA en el tratamiento del autismo en adultos y niños y de algunos trastornos psiquiátricos como el trastorno obsesivo-compulsivo y la esquizofrenia.¹⁰ Algunos autores han realizado ensayos clínicos con grupos de niños con TEA utilizando la memantina sola o combinada con otros medicamentos. Owley (2006)¹⁴ en un grupo de 14 niños de 3-4 años utilizó memantina a dosis de 20mg/día durante 8 semanas, en forma semejante a nuestro estudio, también realizó evaluación cognitiva y la escala ABC-C para monitorizar los cambios en las conductas anormales. Los pacientes mejoraron significativamente en varias subescalas (irritabilidad, hiperactividad y comportamiento estereotipado) de la ABC-C. En este trabajo se reportan mejoría en la ABC-C,

tanto en pacientes con memantina sola como combinada con risperidona, sin haberse reportado interacciones en esta combinación. Chez (2007)¹¹ en un estudio abierto de 151 pacientes con autismo en rangos de edad de 2.58 a 26.33 años reporta mejoría en 70% de los casos con mayor impacto en lenguaje, conducta y comportamiento autoestimulador, mencionando que no se utilizaron escalas objetivas. Se reportaron agravaciones en 18/150 pacientes (11.84%) principalmente en irritabilidad, hiperactividad y comportamiento maniaco depresivo. En nuestro estudio en la encuesta apreciativa de los padres las agravaciones fueron mayores, 10/15 pacientes (86%), principalmente en las estereotipias manuales (26%), irritabilidad (20%) e inquietud (20%). En un estudio retrospectivo de Erickson y cols. (2007)¹² con 18 niños autistas y adolescentes, utilizó memantina a dosis máxima de 20 mg., en el cual reportó mejoría significativa en la subescalas de hiperactividad en la escala ABC-C en relación al estado inicial previo al tratamiento. En nuestro trabajo encontramos mejorías del 54% para hiperactividad, 53% para irritabilidad y 75% para comportamiento estereotipado en la misma escala ABC-C, semejante al reporte de Erickson Ghaleiha y cols. (2012),¹⁵ quienes realizaron el primer

estudio controlado, doble ciego, con memantina, en niños con autismo. El estudio de 40 pacientes en rangos de edad de 4 a 12 años y medias de 7.2 años de ambos sexos. Un grupo recibió memantina + risperidona y otro risperidona + placebo. Las dosis se iniciaron con 3 mg con incrementos semanales, hasta máximo 20 mg/día durante 10 semanas. Se aplicaron escalas de ABC-C encontrando mejoría significativa en las subescalas de irritabilidad, hiperactividad y comportamiento estereotipado ($p < 0.01$) en el grupo de memantina+risperidona. Al comparar los resultados con nuestro estudio encontramos mayores indicadores de mejoría en general (Ghaleiha 45% vs. 57%) en nuestro grupo TEA. Los efectos secundarios se presentaron en 18/40 (45%) pacientes, que incluyeron 8 de una lista de 25 efectos posibles: dolor abdominal, disminución o incremento del apetito, mareo, insomnio, náusea, sedación y rash. No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación a los efectos secundarios. Los autores concluyen en que la memantina es efectiva y bien tolerada para su uso en niños con autismo y apuntan a la necesidad de ampliar los estudios controlados con este recurso terapéutico. En nuestro trabajo los efectos adversos de una lista de 17 se presentaron en 13/15 pacientes (86%), el doble que en el grupo de Ghaleiha (45%).

En ninguno de los trabajos revisados de la literatura se ha investigado el efecto de la memantina sobre la atención conjunta, por lo que consideramos que este trabajo aporta una nueva evidencia de los efectos terapéuticos de la memantina sobre los síntomas centrales del TEA. En un estudio Pinar O y cols., 2014¹⁷ sobre tres observaciones clínicas en niños autistas, la atención conjunta obtuvo una sensibilidad de 0.82 y especificidad de 0.95, con un valor predictivo positivo de 0.90 para el diagnóstico de autismo en niños. Por lo anterior consideramos esta observación clínica como parte integral de la exploración neurológica ante la sospecha de TEA.

Las calificaciones para el inicio de atención conjunta (IJA) en nuestro reporte mostraron una mejoría discreta (+0.75) después de 8 semanas de tratamiento con memantina, la cual no fue estadísticamente significativa ($p = 0.40$).

La atención conjunta en este grupo de paciente presentó puntajes negativos (-18 puntos) como es lo esperado en el TEA teniendo una mejoría de +0.75 puntos en promedio para todo el grupo al final del período de observación. Cabe mencionar algunos casos; ^{6, 9 y 11} tuvieron mejorías relevantes de +6, +10 y +4 puntos respectivamente. La mejoría en atención conjunta adquiere mayor relevancia a menor edad del paciente, ya que esto se ha relacionado con el pronóstico en la habilidad para la interacción social en el niño a la edad entre 7 y 10 años.¹⁶

Conclusión

Los resultados de este trabajo coinciden con lo reportado en la literatura sobre los efectos terapéuticos positivos de la memantina sobre las conductas anormales en la habilidad de atención conjunta, aunque los cambios no fueron significativos, por lo cual su beneficio no fue demostrado en este estudio. La memantina fue bien tolerada por los pacientes pediátricos con TEA. A pesar del alto porcentaje de efectos adversos reportados, estos fueron pasajeros ya que no

se suspendió el tratamiento por una percepción favorable de los padres en la evolución general del niño. Tomando en cuenta que este estudio se limitó a dos meses de tratamiento la mejoría podría extenderse en un período más prolongado de tratamiento. Consideramos este trabajo como un ensayo clínico piloto para futuras investigaciones de la memantina en el tratamiento de los déficits de habilidades de socialización de los niños con TEA.

Declaración de conflictos de interés

Se declara que no existe conflicto de intereses en esta investigación.

Fuentes de financiamiento

Todos los gastos generados fueron cubiertos por la asociación de padres de niños con autismo JACK'S de Nuevo Laredo (RFC:JSA140512K98).

Referencias

1. Grzadzinski R, Huerta M, Lord C. DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. *Mol Autism* 2013; 4: 12.
2. Nazeer A. Psychopharmacology of autistic spectrum disorders in children and adolescents. *Pediatric Clinic of North America* 2011; 58: 85-97.
3. McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011; 127: e1312-e1321.
4. Carlson GC. Glutamate receptor dysfunction and drug targets across models of autism spectrum disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2012; 4: 850-854.
5. Fatemi SH, Folsom TD, Kneeland RE, Liesch SB. Metabotropic glutamate receptor 5 upregulation in children with autism is associated with underexpression of both Fragile X mental retardation protein and GABAA receptor beta 3 in adults with autism. *Anatomical Record (Hoboken)* 2011; 294: 1635-1645.
6. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, et al. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in the autistic parietal and cerebellar cortices. *Biological Psychiatry* 2002; 52: 805-810.
7. Laurence JA, Fatemi SH. Glial fibrillary acidic protein is elevated in superior frontal, parietal and cerebellar cortices of autistic subjects. *Cerebellum* 2005; 4: 206-210.
8. Carlsson ML. Hypothesis: is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevance of glutamate - serotonin interactions for pharmacotherapy. *Journal of Neural Transmission* 1998; 105: 525-535.
9. Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004; 1: 101-110.
10. Zdanys K, Tampi RR (2008). A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008; 32: 1362-1374.
11. Chez MG, Burton Q, Dowling T, Chang M, et al. Memantine as adjunctive therapy in children diagnosed with autistic spectrum disorders: an observation of initial clinical response and maintenance tolerability. *Journal of Child Neurology* 2007; 22: 574-579.
12. Erickson CA, Posey DJ, Stigler KA, Mullett J, et al. A retrospective study of memantine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology (Berlin)* 2007; 191: 141-147.
13. Niederhofer H. Glutamate antagonists seem to be slightly effective in psychopharmacologic treatment of autism. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2007; 27: 317-318.
14. Owley T, Salt J, Guter S, Grieve A. A prospective, open-label trial of memantine in the treatment of cognitive, behavioral, and memory dysfunction in pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2006; 16: 517-524.
15. Ghaleiha A, Asadabadi M, Mohammadi R, Shahei M, Tabrizi M, Hajiaghvaei R et al. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2013; 16: 783-789.
16. Alessandri M, Mundy P, Tuchman RF. Déficit social en el autism: Un enfoque en la atención conjunta. *Rev Neurol* 2005; 40: S137-S141.
17. Pinar O, Ozgur O, Kerim M. Three-item Direct Observation Screen (TIDOS) for autism spectrum disorder. *Autism* 2014; 18: 733-742.
18. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficit* 1985; 89: 485-491.
19. Mundy P, Delgado C, Block J, Venezia M, Hogan A, Seibert J. University of Miami Psychology Department, Coral Gables, FL: 2003. A manual for the Abridged Early Social Communication Scales (ESCS) Retrieved August 1, 1999 from <http://www.psy.miami.edu/faculty/pmundy/main.phtml>