

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ARIPIPAZOL EN TRASTORNOS
DEL ESPECTRO AUTISTA EN POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

María del Pilar Parra Osorio

Violeta Hoyos López

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Escuela de Ciencias de la Salud

Especialización en Psiquiatría

Bogotá D.C., 2014

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ARIPIRAZOL EN TRASTORNOS
DEL ESPECTRO AUTISTA EN POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**María del Pilar Parra Osorio
Violeta Hoyos López**

**Alexie Vallejo Silva, MD
Médico Psiquiatra**

**Ana María Barragán González, MD, MPH, PhD (c)
Médico, Máster en Salud Pública, PhD(c) Biomedicina**

**Trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Psiquiatría**

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Escuela de Ciencias de la Salud
Especialización en Psiquiatría
Bogotá, DC. – 2014**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Muchas personas han contribuido a llegar al punto culminante de esta etapa, que es el inicio de una nueva. A quienes nos guiaron por el camino de la psiquiatría y nos enseñaron a ver el mundo de una manera más humana, a aquellos que nos abrieron las puertas para formarnos en esto que nos apasiona, pero que sobretodo nos han hecho crecer como personas.

A nuestros tutores, los doctores Ana María Barragán y Alexie Vallejo, gracias por su paciencia y acompañamiento, sin el cual este trabajo no habría sido posible.

A la Universidad del Rosario y grupo de docentes de psiquiatría, Doctores Rafael Hurtado, Ricardo Yamín, Arturo Valencia, Olga Albornoz, Rodrigo Córdoba, Eduardo Rendón, Martha Saavedra, Edith Niño, Rossana Calderón, Carlos Molina, Marco Fierro, Estefanía García, Camilo Serrano, Carlos Ramírez, Mauricio Aponte, Ariel Alarcón y demás docentes del programa; gracias por enseñarnos sobre la vida.

A nuestros compañeros, que dentro de este proceso han sido el sostén y con quienes hemos compartido muchos momentos. A los amigos que estuvieron y siguen estando incondicionalmente.

A todos ustedes, nuestro mayor reconocimiento y gratitud.

Dedicatoria

Dedicado especialmente a nuestros padres por su apoyo incondicional, por sus consejos, sabiduría y ánimo que nos brindaron en el proceso de formación y crecimiento personal y profesional. Gracias a su cariño y ejemplo han hecho de nosotras unas personas con valores y con la fortaleza que se ha requerido para superar las dificultades, pero sobre todo, porque han hecho posible que se cumplan cada uno de nuestros sueños.

A nuestros hermanos y familia, quienes nos han acompañado en todo el camino trazado, brindándonos apoyo y afecto.

Tabla de contenido

1. Introducción	11
2. Planteamiento del Problema	12
3. Pregunta de Investigación	13
4. Justificación	14
5. Marco teórico	16
5.1. Características clínicas y elementos para el diagnóstico y la clasificación	16
5.2. Epidemiología	18
5.3. Factores de riesgo, detección temprana y pronóstico	19
5.4. Cognición, neuroanatomía, inflamación y genética	20
5.5. Escalas empleadas para evaluar severidad clínica y respuesta terapéutica	22
5.6. Tratamiento	23
5.7. Aripiprazol	27
6. Objetivos	29
6.1. Objetivo general	29
6.2. Objetivos específicos	29
7. Propósito	30
8. Metodología	31
8.1. Tipo y diseño general del estudio	31
8.2. Tipos de participantes	31
8.3. Formulación de hipótesis	31
8.4. Fase 1: Búsqueda de artículos	31
8.5. Fase 2: Recolección de información y selección de artículos	33
8.6. Fase 3. Evaluación de la calidad de los estudios	35
8.7. Fase 4: Lectura crítica y análisis de resultados	35
8.8. Fase 5: Elaboración del informe final	36
8.9. Control de sesgos	36
8.10. Consideraciones éticas	36
8.11. Conflictos de interés	37
9. Cronograma	38
10. Presupuesto	39
11. Resultados	40
11.1. Características generales de los pacientes incluidos	40
11.2. Comparación de los diseños	42
11.3. Eficacia de la intervención	43
11.4. Perfil de eventos adversos	45
12. Discusión	48
13. Conclusiones	52
14. Recomendaciones	53
14.1. Para la investigación	53
14.2. Para la práctica clínica	53
15. Referencias bibliográficas	54
16. Anexos	63

Lista de figuras

Figura 1: Publicaciones sobre autismo (“Autistic Disorder” [MeSH]) desde 1970	16
Figura 2: Flujograma de selección de artículos	41
Figura 3: Puntajes promedio en el ABC-I durante el período de observación en los resultados de Marcus et al. y Owen et al.....	44
Figura 4: Cambios promedio en el ABC-I durante el período de tratamiento doble-ciego en comparación con el inicio en los resultados de Findling et al.	45

Lista de tablas

Tabla 1: Estrategia “PICO” para la formulación de la pregunta clínica	13
Tabla 2: Indicadores tempranos de TEA.....	20
Tabla 3: Características esenciales de las intervenciones educativas para niños y adolescentes con Trastornos del Espectro Autista	24
Tabla 4: Sintaxis de búsqueda.....	32
Tabla 5: Criterios de selección de artículos	34
Tabla 6: Niveles de evidencia según la US Agency for Healthcare Research and Quality	36
Tabla 7: Cronograma de actividades.....	38
Tabla 8: Presupuesto general del proyecto	39
Tabla 9: Características demográficas de la muestra	42
Tabla 10: Frecuencia de presentación de eventos adversos.....	46

Lista de anexos

Anexo 1: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Trastorno Autista	63
Anexo 2: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR del Trastorno de Rett	64
Anexo 3: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Trastorno desintegrativo infantil.....	64
Anexo 4: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Trastorno de Asperger	65
Anexo 5: Criterios diagnósticos DSM-5 de Trastorno del Espectro del Autismo	66
Anexo 6: Escala de Jadad.....	67
Anexo 7: Formato para la extracción sistemática de los datos	68
Anexo 8: Resultados de la búsqueda, Bases de datos primarias	69
Anexo 9: Resultados de la búsqueda, ClinicalTrials.gov.....	72

Lista de abreviaturas

(En orden alfabético)

ABC	<i>Aberrant Behavior Checklist</i>
CGI	Escala de Impresión Clínica Global
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CPRS	<i>Children's Psychiatric Rating Scale</i>
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Year</i>
DECS	Descriptores en Ciencias de la Salud
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMTREE	<i>Elsevier Life Science Thesaurus</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC95%	Intervalo de Confianza 95%
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NIMH	<i>US National Institute of Mental Health</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
POS	Plan Obligatorio de Salud
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
TEA	Trastornos del Espectro del Autismo

Introducción. Aunque han pasado cinco años desde su aprobación en Estados Unidos para el manejo de los Trastornos del Espectro Autista (TEA), en Colombia el uso de aripiprazol para esta indicación continúa siendo off-label. En este contexto, se ha propuesto la ejecución de una revisión sistemática de la literatura con el fin de conocer la eficacia y seguridad de esta estrategia terapéutica a la luz de la evidencia disponible en el manejo de niños y adolescentes con TEA.

Materiales y Métodos. Revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo que proporcionen información sobre la eficacia y seguridad del uso de Aripiprazol en el manejo de los Trastornos del Espectro Autista en población infanto-juvenil.

Resultados. Tras obtener 125 resultados de la búsqueda en bases de datos, tres artículos ingresaron a la revisión final. El aripiprazol disminuye el puntaje de la ABC-I (Aberrant Behavior Checklist, Irritability subscale) de manera estadística y clínicamente significativa en comparación con placebo antes de las ocho semanas pero, al parecer, no en el tratamiento a largo plazo. Los eventos adversos más frecuentemente asociados son somnolencia, vómitos, extrapiramidalismo y aumento de peso.

Discusión. La evidencia actual sugiere que el aripiprazol es una opción terapéutica eficaz y segura para el manejo a corto plazo de los síntomas conductuales en autismo. No obstante, aún no hay evidencia suficiente que permita recomendar su uso en terapia de mantenimiento. Es necesario adelantar estudios más largos, con mayores tamaños muestrales y otros TEA además del autismo clásico.

Palabras Clave. Autismo, Aripiprazol, Revisión sistemática, Colombia

Introduction. Although there have been five years since its approval in the United States for the management of Autism Spectrum Disorders (ASD), in Colombia the use of aripiprazole for this indication remains off-label. In this context, we have proposed the implementation of a systematic literature review to determine the effectiveness and safety of this therapeutic strategy in the light of available evidence in the management of children and adolescents with ASD.

Materials and Methods. Systematic review of papers that provide information about efficacy and safety of Aripiprazole in treatment of Autism Related Disorders.

Results. After 125 finding results in databases, three articles were admitted to the final review. Aripiprazole decreases the score of the ABC-I (Aberrant Behavior Checklist, Irritability subscale) in a significant statistical and clinical way compared to placebo before eight weeks, but apparently not in the long-term. The adverse events most frequently associated are drowsiness, vomiting, extrapyramidalism and weight gain.

Discussion. Current evidence suggests that aripiprazole is an effective and safe therapeutic option for short-term management of behavioral symptoms in autism. However, there is still insufficient evidence to recommend its use in maintenance therapy. It is necessary to carry on longer studies with larger sample sizes and other TEA addition to classic autism.

Keywords. Autism Related Disorders, Aripiprazole, Systematic review, Colombia

1. Introducción

El concepto de Trastornos del Espectro Autista (TEA), cristalizado en la quinta edición del DSM, agrupa a varias entidades clínicas que comparten un patrón de pobre interacción social, deterioro en la comunicación y conducta repetitiva y estereotipada. Este grupo de trastornos generalizados del desarrollo, como se conocen en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), corresponde en orden de severidad creciente al Síndrome de Asperger, los Trastornos Generalizados del Desarrollo No Especificados y el Trastorno Autista (1).

Desde las descripciones de Leo Kanner en 1943 y Hans Asperger en 1944, varios abordajes terapéuticos se han propuesto para su manejo, brindando predominancia a las estrategias conductuales y educativas y relegando a un segundo plano las intervenciones farmacológicas, entre las que se cuentan antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivantes y estimulantes, con diversos grados de eficacia y seguridad.

Tras la aprobación por la FDA en 2009 del aripiprazol, un antipsicótico atípico de tercera generación con un patrón farmacodinámico único y baja tasas de eventos adversos, varios autores han sugerido su uso en el manejo de los TEA. No obstante, en Colombia su uso continúa siendo *off-label*, toda vez que el INVIMA no ha autorizado su uso en esta población de pacientes.

En este contexto, se ha propuesto la ejecución de una revisión sistemática de la literatura con el fin de conocer la eficacia y seguridad de esta estrategia terapéutica a la luz de la evidencia disponible en el manejo de niños y adolescentes con TEA.

2. Planteamiento del Problema

A pesar de los avances en su manejo, aún no se ha logrado obtener un impacto en los síntomas sociales y comunicacionales propios de los Trastornos del Espectro Autista. No obstante, algunas intervenciones educativas y conductuales aunadas, en algunos casos, a un abordaje psicofarmacológico, son útiles para la mejoría de los síntomas secundarios como irritabilidad, agresión auto y heterodirigida, depresión, estereotipias, inatención e hiperactividad, entre otros. Aunque “secundarios”, estos síntomas se han asociado con una alteración importante a nivel psicosocial que conlleva a dificultades para el paciente y su entorno familiar que generan amplia discapacidad.

En este sentido, diversos medicamentos que incluyen antipsicóticos típicos y atípicos, antidepresivos y anticonvulsivantes, entre otros, han sido empleados para el manejo de los síntomas conductuales en personas con TEA, con estudios que han demostrado eficacia clínica pero cuyo uso se ve limitado por la frecuencia de aparición de efectos adversos.

El aripiprazol, un antipsicótico atípico de tercera generación, cuenta con un efecto único agonista/antagonista dopaminérgico y un perfil de interacción con otras familias de receptores que disminuye la frecuencia de efectos adversos sin limitar su efectividad, razones por las que la FDA ha aprobado su uso en esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión y autismo. En Colombia, este medicamento ha sido recientemente incluido en el Plan Obligatorio de Salud (POS) exclusivamente para el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar (2), y se desconoce sobre la frecuencia de su uso en nuestro medio con indicación *off-label*. En este orden de ideas, una síntesis de la evidencia actual sería útil para considerar el uso de este medicamento en personas con TEA en Colombia, donde su uso aún no está aprobado por el INVIMA.

3. Pregunta de Investigación

¿ES EFICAZ Y SEGURO EL USO DE ARIPIPAZOL PARA EL MANEJO DE LA IRRITABILIDAD Y LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA?

Se empleó la estrategia “PICO” para la construcción de la pregunta de investigación, así:

Tabla 1: Estrategia “PICO” para la formulación de la pregunta clínica

<i>Paciente y problema</i>	Población general de ambos géneros, sin distingo de raza, menor de 18 años de edad, con diagnóstico de algún Trastorno del Espectro Autista según criterios DSM-IV-TR o DSM 5.
<i>Intervención</i>	Tratamiento con Aripiprazol.
<i>Comparación</i>	Placebo
<i>Resultado (Outcomes)</i>	Disminución de la irritabilidad y otros síntomas conductuales objetivada por las escalas correspondientes y perfil de eventos adversos.

4. Justificación

Los diferentes campos de la psiquiatría, en particular la infanto-juvenil, se enfrentan diariamente a múltiples limitaciones dadas, tanto por las escasas herramientas terapéuticas existentes, como por las restricciones a su acceso. La evidencia en relación a las opciones psicoterapéuticas y psicofarmacológicas resulta a veces insuficiente y restringe el actuar clínico.

Los trastornos del espectro autista constituyen un grupo de patologías cada vez más frecuentes que por su variada gama de presentación y etiología poco clara, representan un reto en la práctica psiquiátrica. La prevalencia de dicha patología, que en los primeros estudios reportaba un 4,1 por 10.000 habitantes, ahora reflejan un crecimiento significativo de dicha cifra, alcanzando 60 por 10.000 habitantes (16). La sintomatología en la esfera social y comportamental genera un compromiso significativo a nivel funcional, llevando en muchos casos a hospitalización, desescolarización e incluso institucionalización (57), convirtiéndose en la sintomatología que genera más ansiedad y temor en familiares por el alto riesgo que implica tanto para el propio paciente como para quienes están en su entorno (59), siendo además responsable del 4,2% de los DALYs a nivel mundial (3), con una prevalencia global entre 0,62 y el 0,7% y estimativos que alcanzan incluso el 1-2% (4). El impacto de estos síntomas en la calidad de vida de pacientes, familiares y cuidadores implica que gran parte de la labor de los profesionales de la salud mental sea lograr una mejoría sobre estas áreas.

Si a la alta prevalencia y el alto deterioro funcional al que conllevan los TEA se une el bajo acceso a los servicios de salud por parte de personas con algún trastorno mental (entre 5 y 15%, según el Estudio Nacional de Salud Mental de 2003) (5), un diagnóstico temprano y un tratamiento eficaz y seguro a la luz de la evidencia cobra vital importancia para abordar este problema de salud pública.

Según lo reportado por padres de niños y adolescentes con TEA en Norteamérica, los síntomas conductuales más difíciles en niños con TEA son baja tolerancia a la frustración, distractibilidad, irritabilidad, repetición compulsiva, aislamiento, inestabilidad afectiva y movimientos estereotipados (6), lo cual sugiere que aunque se debe seguir trabajando por tratamientos para los síntomas comunicacionales y sociales centrales en el autismo, las estrategias terapéuticas deben ser efectivas para la mejoría de los síntomas conductuales o secundarios.

En este sentido, entre el 45 y el 75% de los niños con TEA están medicados con antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes y/o estimulantes (7), muchos de los cuales no cuentan con suficiente evidencia que guíe su uso pues sólo la risperidona y el aripiprazol han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de los síntomas conductuales. Así, muchos de los medicamentos prescritos aunque cuenten con diversos grados de efectividad clínica, suelen traer consigo efectos adversos deletéreos para el paciente (8). Incluso algunas medidas alternativas que podrían ser bien toleradas (melatonina, vitaminas, dieta libre de gluten y caseína, ácidos grasos omega 3, etc.) aún no cuentan con suficiente evidencia que avale su efectividad.

Dado que el Aripiprazol es un medicamento antipsicótico recientemente aprobado por la FDA para su uso en población infanto-juvenil con trastornos del espectro autista, resulta pertinente conocer el estado del arte del uso de esta molécula para este grupo de patologías tras su aprobación en 2009, así como determinar la eficacia en el manejo de síntomas comportamentales y el patrón de eventos adversos en niños y adolescentes con Trastornos del Espectro Autista. Una revisión sistemática de la evidencia actual constituiría un elemento útil para considerar el uso de este medicamento en el tratamiento farmacológico de los Trastornos del Espectro Autista en la población infanto-juvenil en Colombia.

5. Marco teórico

5.1. Características clínicas y elementos para el diagnóstico y la clasificación

Aunque existen reportes de incluso 200 años de antigüedad, la descripción del autismo como una entidad clínica independiente es debida al psiquiatra infantil Leo Kanner, quien en 1943 describió con riquísimo detalle el cuadro clínico de once niños con conductas estereotipadas, sin imaginación ni habilidad de entablar relaciones sociales, provenientes de “familias altamente inteligentes y padres de corazón frío, muy interesados en abstracciones científicas, literarias o artísticas pero con escaso interés genuino en las personas” (9). Un año más tarde, el pediatra vienés Hans Asperger identificó síntomas similares en cuatro niños, quienes en vez de tener un desarrollo pobre del lenguaje, mostraban ser “excepcionalmente dotados” (10), cuadro denominado posteriormente Síndrome de Asperger por Lorna Wing (11). Poco antes, Michael Rutter había propuesto cuatro criterios para el diagnóstico del autismo: deterioro social, alteraciones del lenguaje, tendencia a la repetición e inicio antes de los 3 años (12).

La comprensión del autismo ha evolucionado sustancialmente desde entonces, con un crecimiento exponencial de las investigaciones en los últimos 20 años (Figura 1). En la actualidad se concibe al autismo como un conjunto de trastornos del desarrollo de etiología compleja y manifestaciones clínicas de diversa severidad, lo cual ha cambiado su comprensión desde una visión categórica/discreta de la enfermedad hacia una visión dimensional/continua en términos de un continuum o espectro.

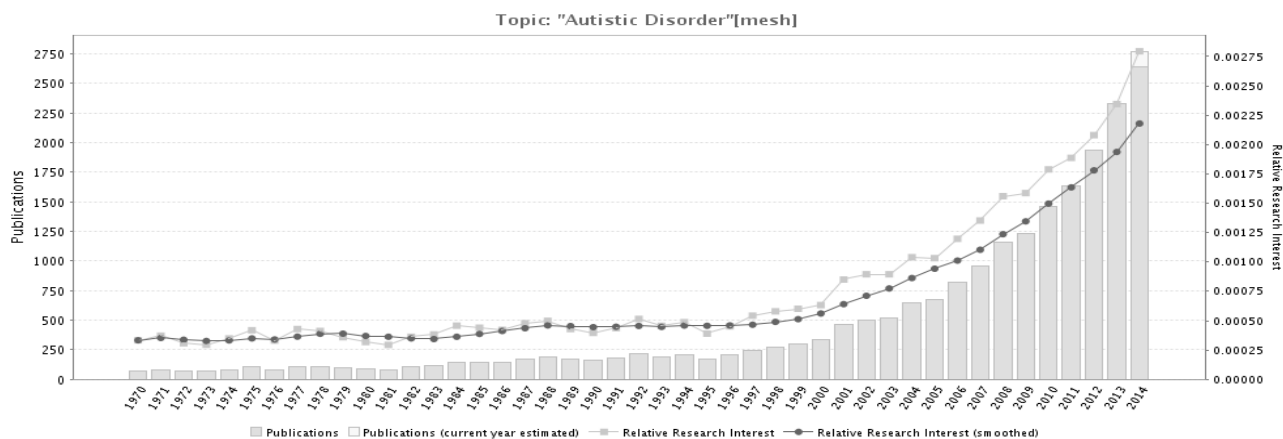


Figura 1: Publicaciones sobre autismo (“Autistic Disorder” [MeSH]) desde 1970

Fuente: gopubmed.com

La primera definición operativa apareció en la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) y estuvo influenciada por la concepción de Rutter de desarrollo social y comunicacional deficitario, perseverancia e inicio temprano. En las siguientes revisiones del DSM (DSM-IV y DSM-IV-TR, Anexo 1) y en la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) se mantuvo esta tríada de criterios bajo el título de Trastornos Generalizados del Desarrollo, capítulo en el que se incluían el autismo clásico (Tipo Kanner), el síndrome de Asperger, el trastorno generalizado del desarrollo No Especificado, el Síndrome de Rett (causado por mutaciones en el gen MECP2 con regresión desintegrativa posterior a los 5 años) y el trastorno desintegrativo de la infancia (síndrome en el que los pacientes tienen un desarrollo normal los primeros 2 años de vida y posteriormente presentan un período de regresión desintegrativa antes de los 10 años).

No obstante, en algunos casos la identificación de las formas sutiles de estos trastornos y la diferenciación de estos subtipos suele ser un verdadero reto, por lo que el DSM-5 (Anexo 1) adoptó el término de Trastornos del Espectro Autista (TEA) sin una definición de subtipos y con una reorganización de la triada en una diada diagnóstica: dificultades en comunicación e interacción social y conductas, intereses o actividades restrictivas y repetitivas (13). Además, excluyó el síndrome de Rett y el trastorno desintegrativo de la infancia al ser conceptualmente diferentes. Estos nuevos criterios permiten una mejor descripción y organización de los síntomas clave, enfatizan la naturaleza dimensional del autismo, proveen un rótulo diagnóstico único con especificadores individuales y facilitan la provisión de servicios clínicos (14). Hasta el momento no se conoce de una evaluación del impacto de estos nuevos criterios en la prevalencia de la enfermedad.

Según algunos autores, es útil categorizar los síntomas del autismo en un grupo de síntomas secundarios y otro de síntomas centrales, dado por los criterios diagnósticos clásicos (13). El deterioro en la comunicación y la interacción social especificados en el Criterio A del DSM es generalizado y duradero y suele comprometer la función social (pragmática) del lenguaje aún cuando mantenga las reglas gramaticales y sintácticas. Los déficits en la reciprocidad socio-emocional son evidentes en los niños con estos trastornos, la expresión y comprensión de emociones es muy escasa; aun cuando algunos adultos autistas desarrollen estrategias compensatorias, la comprensión del lenguaje suele ser literal y pueden pasar por “ingenuos” en ciertas situaciones. El compromiso de la comunicación no

verbal se hace evidente por una comprensión limitada de gestos, expresiones faciales, orientación corporal y entonación y un contacto visual escaso o atípico. El criterio B, referente a los patrones de conducta repetitivos, puede incluir estereotipias motoras simples, uso monótono de objetos y discurso repetitivo; la adherencia a una rutina y los patrones ritualísticos sugieren una resistencia al cambio en estos pacientes.

Por su parte los síntomas secundarios incluyen hiperactividad, agresión auto y/o heterodirigida, síntomas depresivos (especialmente en la adolescencia), conducta suicida, síntomas psicóticos y enlentecimiento psicomotor (que puede conllevar incluso a catatonía) (15). Entre los diagnósticos diferenciales se debe tener presente descartar la discapacidad intelectual (que en ocasiones es comórbida), el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), los trastornos del estado de ánimo y ansiedad, los trastornos psicóticos y la timidez excesiva.

5.2. Epidemiología

La prevalencia del autismo se ha incrementado considerablemente de aquel 4,1/10.000 producto de los trabajos pioneros de Victor Lotter en Inglaterra en 1960. En la década de 1990 la prevalencia del trastorno estaba entre 10 y 16 por 10.000 habitantes y estudios más recientes rondan los 60 de cada 10.000 personas (16) lo cual representa un aumento 10 veces mayor en comparación con los primeros reportes en la literatura. Actualmente la prevalencia mundial del autismo se encuentra entre 0,62 y el 0,7%, con estimativos que alcanzan incluso el 1-2% (4).

La gran variabilidad en las tasas de los TEA en el mundo es motivo de controversia y debate. Algunas de las hipótesis que se han planteado para explicar este fenómeno son los cambios en la conceptualización de la enfermedad, la variabilidad en los criterios diagnósticos y en la estandarización de los mismos (17), ya que a pesar de que el autismo fue descrito en 1943 por Kanner, sólo hasta 1980, con el DSM-III, se unificaron los criterios diagnósticos. El diagnóstico temprano, la mayor conciencia y reconocimiento del trastorno también juegan un papel fundamental en dicho incremento, como lo menciona el reporte global de TEA (18). Asimismo, no se puede descartar un aumento en los factores de riesgo (19).

Los primeros estudios mostraron que el autismo afectaba de 4 a 5 veces más a los hombres que a las mujeres y, aunque sigue existiendo esta diferencia de géneros el ratio de afectación ha disminuido a la mitad (20). Varios factores pueden contribuir a esta diferencia, pero algunos autores resaltan que la externalización de conductas repetitivas y/o disruptivas puede ser más frecuente en hombres (lo cual afecta el diagnóstico) y que las mujeres pueden estar más “protegidas” por cuenta de las hormonas sexuales de ciertos aspectos heredables (20).

Según Elsabbagh et al., en Latinoamérica sólo existen datos disponibles de muestras pequeñas en Argentina, Brasil, Venezuela y México, con tasas de prevalencia que fluctúan entre 13 y 27 de cada 10.000 personas (18). De cualquier modo, la alta prevalencia de los TEA los hacen condiciones clínicas muy frecuentes, lo cual representa un problema mayor en salud pública.

5.3. Factores de riesgo, detección temprana y pronóstico

Los estudios epidemiológicos han identificado varios factores de riesgo pero ninguno ha probado ser suficiente para causar autismo por sí solo. Entre los factores de riesgo que se han estudiado se describe la edad reproductiva avanzada de los padres (21), la cual podría estar relacionada con mutaciones en las líneas germinales, especialmente de origen paterno (22). Otros de los factores que se han asociado a los TEA son las complicaciones obstétricas (23) y la exposición a ciertos químicos (24) que conllevarían a alteraciones del desarrollo neurológico del bebé. Dentro de los factores protectores se ha descrito la ingesta materna de ácido fólico durante el período prenatal (25). Asimismo, aunque la asociación entre la infección por rubéola congénita y el autismo se ha documentado desde 1970, su frecuencia ha disminuido con el uso generalizado de la vacuna triple viral en los países occidentales; es hoy famosa la nota de rectificación de The Lancet sobre el artículo publicado en 1998 a partir de falsa evidencia respecto a la relación causal entre vacuna triple viral y autismo (26).

Si bien la detección temprana de signos sugestivos de TEA antes del primer año permite realizar intervenciones oportunas que podrían conllevar a un mejor pronóstico, sólo hacia los 18 o 24 meses de edad es posible realizar un diagnóstico más estable y duradero (27). La evidencia sugiere que ante la aparición de signos sutiles del trastorno, tales como irritabilidad, respuestas escasas o excesivas, cambios en el nivel de actividad y déficits en el desarrollo motor grueso, es necesario estar atento al

desarrollo de los síntomas clásicos del trastorno (28). En la Tabla 1 se listan los indicadores tempranos más importantes para la valoración de TEA.

Tabla 2: Indicadores tempranos de TEA

Déficit o retraso en la emergencia de la atención conjunta y el juego imaginativo
Toma de perspectiva implícita atípica
Déficits en la conducta afectiva recíproca
Escasa respuesta al nombre propio
Poca tendencia a la imitación
Retraso en la comunicación verbal y no verbal
Retardo del desarrollo motor
Conductas repetitivas inusuales,
Exploración visomotora atípica y atención visual fija
Variación extrema en el temperamento

Fuente: Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants

Una detección temprana permite una intervención terapéutica oportuna que mejore el pronóstico de estas personas, máxime cuando el desarrollo social adulto suele ser insatisfactorio en términos de calidad de vida y alcance del potencial ocupacional, lo cual empobrece su grado de funcionalidad incluso en quienes padecen autismo sin discapacidad intelectual (29). Además, las personas con autismo tienen un riesgo de mortalidad 2.8 veces mayor (IC 95% 1.8-4.2) que los no-autistas del mismo género y la misma edad (30), diferencia principalmente relacionada con las condiciones médicas comórbidas, especialmente complicaciones cardiorrespiratorias y epilepsia (31).

5.4. Cognición, neuroanatomía, inflamación y genética

La propuesta inicial de Kanner de una “inhabilidad para formar el contacto afectivo propio de la especie humana” (9) ha recibido soporte científico desde que en 1985 se reportaran alteraciones en la teoría de la mente en niños autistas (32) como responsables de los déficits en la comunicación social. Aun cuando muchos individuos con variantes de alto rendimiento pueden alcanzar cierto grado de

mentalización explícita o controlada, los componentes implícitos, automáticos e intuitivos suelen estar alterados, incluso en la adultez (33).

Las dificultades tempranas en la mentalización parecen ser propias del autismo, pues déficits más tardíos se han reportado en otras alteraciones como la esquizofrenia (34). Este compromiso en las funciones sociales no sólo conlleva a un déficit en la comprensión de la información de otras personas sino a una alteración en el procesamiento de la información auto-referencial, la relación del self en un contexto social y el potencial de usar el propio self para entender el mundo social (35).

El autismo se caracteriza más por una conectividad neuronal atípica que por un conjunto de regiones cerebrales alteradas de manera aislada. La evidencia sugiere diferencias neuroanatómicas consistentes a lo largo de la vida en estructuras de materia gris (amígdala, hipocampo, precuña) (36) y materia blanca (fascículos arqueado y uncinado) (37). En relación a hallazgos fisiológicos se sugiere hipoactividad de la Corteza Prefrontal medial, el giro temporal superior, la unión temporoparietal, la amígdala y el giro fusiforme en el autismo (38). En contraste, la disfunción del sistema de neuronas en espejo ha sido un hallazgo poco consistente en el autismo (39).

Un hallazgo frecuentemente encontrado en el autismo es un sobre-crecimiento cerebral temprano entre los 6 y 24 meses (40). Los estudios post-mortem, por su parte, muestran una reducción en el número de neuronas de la amígdala, el giro fusiforme y el cerebelo y signos de neuroinflamación persistente (41), aunque los especímenes donados suelen ser de adolescentes y adultos, lo cual no muestra los signos propios del desarrollo temprano. Un estudio con especímenes de niños pequeños (42) mostró, por el contrario, incrementos significativos en el número de neuronas de la corteza prefrontal.

En el autismo, la neuroinflamación persistente afecta un gran número de procesos del neurodesarrollo (neurogénesis, proliferación, apoptosis, sinaptogénesis y poda neuronal) con aumento en las concentraciones de citoquinas proinflamatorias en suero y líquido cefalorraquídeo y funciones de la inmunidad celular alteradas (43).

Los estudios en gemelos han revelado que la heredabilidad del autismo es mayor al 80% (44), lo cual demuestra su origen en una interacción entre genes y ambiente. Según Baron-Cohen, los rasgos autistas pueden ser objeto de selección natural positiva para el desarrollo de una suerte de “mente técnica” (45), lo cual puede contribuir al mantenimiento de los alelos autistas en el genoma.

Aunque los análisis de ligamiento genético han identificado algunos polimorfismos de nucleótido simple, ninguno tiene suficiente tamaño del efecto para denominarse causal (46). Entre los genes estudiados, Banerjee, Riordan y Bhat (47) destacan: genes “sinápticos” (neurologinas, SHANK y neurexinas) que codifican a proteínas cruciales para la formación, maduración y estabilización sináptica, genes de la arquitectura de la cromatina (MECP2), genes morfogenéticos y reguladores del crecimiento celular (HOXA1, PTEN, EIF4E) y genes relacionados con el calcio (CACNA1C, CACNA1F, KCNMA1 y SCN2A).

5.5. Escalas empleadas para evaluar severidad clínica y respuesta terapéutica

5.5.1. Escala de Impresión Clínica Global (CGI)

Aunque no es específica para los Trastornos del Espectro Autista, la Escala de Impresión Clínica Global (CGI, Clinical Global Impressions Scale) es un instrumento hetero-administrado ampliamente usado en estudios psicofarmacológicos que permite evaluar la severidad de la enfermedad, su evolución y respuesta al tratamiento. Consta de 3 sub-escalas: Severidad de la enfermedad, Escala de Mejoría y Escala de Respuesta Terapéutica. La versión del Programa de Evaluación Clínica Temprana de Farmacodependencia (ECDEU) (48) es la más empleada y le pide al clínico evaluar al paciente a partir de su propia experticia clínica en comparación con otros pacientes con el mismo diagnóstico. Las dos primeras sub-escalas se califican en una sucesión tipo Likert que van de 1 (Normal o Marcada mejoría, respectivamente) hasta 7 (Extremadamente enfermo o Marcado deterioro, respectivamente); la tercera escala tiene en cuenta tanto la respuesta terapéutica como la presencia de efectos adversos en un rango que va de 0 (Marcada mejoría sin efectos adversos) hasta 4 (Nula mejoría o empeoramiento y efectos adversos). Cada componente es evaluado independientemente, por lo cual la escala no da lugar a un puntaje total. La CGI es considerada una medida válida para la valoración de pacientes psiquiátricos en la práctica clínica (49).

5.5.2. Lista de verificación de comportamiento aberrante (ABC)

La Lista de verificación de comportamiento aberrante (ABC, Aberrant Behavior Checklist) es una lista de chequeo basada en el reporte del cuidador del paciente con TEA desarrollada para evaluar conductas mal adaptativas en individuos con discapacidad relacionada a TEA. Emplea una escala de calificación de 4 puntos (0-3) cuyos mayores puntajes reflejan mayor deterioro clínico. Los ítems a evaluar están agrupados en 5 sub-escalas: Irritabilidad, agitación y llanto (ABC-I, 15 ítems); Letargia y aislamiento social (ABC-W, 16 ítems); Conductas estereotipadas (ABC-S, 7 ítems); Hiperactividad (ABC-H, 16 ítems); Discurso inapropiado (ABC-IS, 4 ítems) (50).

5.5.3. Escala de Psicopatología Infantil (CPRS)

La Escala de Psicopatología Infantil (Children's Psychiatric Rating Scale, CPRS) es una escala de 63 ítems puntuados en una sucesión de 1 (ausente) a 7 (muy grave). Desarrollada por el Área de Psicofarmacología Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos de América (National Institute of Mental Health, NIMH) para evaluar la presencia de síntomas mentales en población infantil, está estructurada en cuatro factores: Autismo (aislamiento social, conductas estereotipadas/movimientos rítmicos, discurso poco elaborado), Rabia/Falta de Cooperación (afecto hostil/lábil, cooperación escasa y negativa), Hiperactividad (intranquilidad, hiperactividad, hipoactividad) y Compromiso del lenguaje (retraso en la adquisición del lenguaje, discurso monótono y de tono bajo) (51).

5.6. Tratamiento

Los expertos concuerdan en que el manejo debe ser individualizado y, en la medida de lo posible, multidimensional y multidisciplinario. La mayoría de las intervenciones son conductuales y educativas (Tabla 2), los medicamentos juegan sólo un rol pequeño y coadyuvante. Aunque algunos ensayos experimentales con medicamentos que operan en varios sistemas (oxitocina, Acetilcolina, Glutamato,

GABA, neuropéptidos, etc.) están en progreso (52), ninguna intervención farmacológica ha mostrado mejorar la comunicación social.

Tabla 3: Características esenciales de las intervenciones educativas para niños y adolescentes con TEA

Inicio de las intervenciones lo antes posible
Tratamiento intensivo: Mínimo 5 horas/día, 5 días/semana
Uso de estrategias de aprendizaje cortas y repetitivas
Suficiente atención diaria e individualizada por parte de los adultos
Inclusión del componente familiar con entrenamiento parental
Mecanismos de evaluación continua con ajustes periódicos

Fuente: *Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment*

En este orden de ideas, los objetivos para la farmacoterapia en los TEA se relacionan con el control de algunos síntomas secundarios, tales como insomnio, hiperactividad, impulsividad, irritabilidad, auto y heteroagresividad, inatención, ansiedad, depresión, síntomas obsesivos, pataletas, arranques de ira, conductas repetitivas y rituales (53). Según lo reportado por los padres, los síntomas conductuales más difíciles en niños con TEA son baja tolerancia a la frustración, distractibilidad, irritabilidad, repetición compulsiva, aislamiento, inestabilidad afectiva y movimientos estereotipados (6).

A pesar de que la evidencia disponible no es firme para algunas opciones farmacológicas, entre el 45 y el 75% de los niños con TEA están medicados, en orden de frecuencia, con antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes y/o estimulantes (7), muchos de ellos sin estudios definitivos que guíen su uso, pues hasta el momento sólo dos medicamentos (risperidona y aripiprazol) han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de los síntomas conductuales. Otros antipsicóticos, aunque efectivos para disminuir las conductas repetitivas en niños, adolescentes y adultos con autismo, suelen traer consigo efectos adversos que limitan su uso (8). Los ISRS podrían disminuir las conductas repetitivas aunque los resultados no son consistentes y los efectos de los estimulantes (54) y la atomoxetina (55) en los síntomas de TDAH comórbidos aún no cuentan con evidencia suficiente. Algunas medicinas alternativas y complementarias podrían ser bien toleradas (melatonina, vitaminas, dieta libre de gluten y caseína, ácidos grasos omega 3, etc.) pero su efectividad aún no ha sido establecida (56).

5.6.1. Conductas agresivas e irritabilidad

Más de la mitad de los niños con autismo muestran conductas auto-agresivas que pueden ser de tal intensidad que obliguen a requerir hospitalización, desescolarización e institucionalización, empeorando el pronóstico (57). La irritabilidad, definida como una particular sensibilidad y tendencia a exhibir rabia o agresividad descontrolada y desproporcionada (58), y la agresividad auto y hetero-dirigida suelen causar marcada ansiedad entre los familiares de los pacientes por el riesgo de daño a sí mismo y a los más cercanos. Sus causas son variadas e incluyen dificultades de comprensión, escasa habilidad de comunicar y expresar sus necesidades y deseos, pocas habilidades de confrontación, conflictos con colegas y figuras de autoridad, disfunción psicosocial, dolor no diagnosticado y trastornos de ansiedad y el estado de ánimo (59), por lo que el primer paso para encontrar la mejor aproximación terapéutica es identificar el origen.

El manejo con risperidona (60), un antipsicótico de segunda generación con un buen perfil de efectos adversos, ha mostrado respuesta en comparación con placebo (61), (62)), reduciendo conductas mal adaptativas, disminuyendo la irritabilidad, la hiperactividad y las estereotipias. El haloperidol, aunque efectivo (63) (64), tiene una alta tasa de síntomas extrapiramidales colaterales, lo cual limita su uso a pacientes con síntomas severos o refractarios. Otros antipsicóticos atípicos requieren mayor investigación. Algunas series de casos con Olanzapina (65, 66), un ensayo abierto (67) y un estudio en comparación con haloperidol (68) han mostrado resultados positivos, aunque el último reportó aumento considerable de peso. En un estudio abierto Ziprasidona mostró eficacia (69), a expensas de un incremento regular en el intervalo QTc de 14.7 milisegundos. Por el contrario, un estudio abierto con un pequeño número de individuos en manejo con quetiapina mostró poca efectividad y escasa tolerabilidad (70).

5.6.2. Conductas repetitivas

La mayoría de estudios ha mostrado poca eficacia clínica de los ISRS en el manejo de las conductas repetitivas (71). En un estudio con 149 participantes, no se encontraron beneficios con citalopram en comparación con placebo y algunos efectos adversos como hiperactividad, insomnio y deterioro conductual fueron frecuentes (72). En contraste con los estudios en niños, dos ensayos clínicos

aleatorizados comparados con placebo mostraron beneficios en el uso de fluvoxamina y fluoxetina en el manejo de las conductas repetitivas en adultos (73, 74), siendo menores para este último. En resumen, existe poca evidencia para el uso de ISRS en el tratamiento de las conductas repetitivas en los TEA.

5.6.3. Hiperactividad, impulsividad e inatención.

Los síntomas tipo TDAH son muy comunes en personas con TEA afectando entre el 28 y el 74% de los niños (75), en quienes el manejo suele traer consigo más efectos adversos y menores tasas de mejoría que en los niños sin trastornos en el desarrollo (76). Un ensayo clínico aleatorizado con atomoxetina (77) y tres estudios realizados con metilfenidato (78-80) han mostrado eficacia, pero la frecuencia de efectos adversos del último es alta.

5.6.4. Trastornos del sueño

El insomnio y los trastornos del ciclo sueño/vigilia se presentan entre el 40 y el 86% de los niños con TEA (81), ocasionando deterioro funcional y aumento de la irritabilidad, empeorando el pronóstico de los pacientes y comprometiendo la calidad de vida de la familia. Aunque varios medicamentos con efecto sedante suelen emplearse en el manejo de estos pacientes ninguno de ellos ha sido estudiado en ensayos clínicos aleatorizados. La melatonina, un medicamento alternativo de buena tolerabilidad, ha mostrado resultados prometedores en niños con autismo e insomnio de conciliación, induciendo el sueño, mejorando la duración total del sueño, disminuyendo el número de despertares y la latencia del sueño (82).

5.6.5. Convulsiones

Uno de cada cuatro niños autistas convulsionará en algún momento antes de los 10 años y el 22% desarrollará epilepsia (83). El ácido valproico es una buena opción por ser efectivo en algunos casos de irritabilidad asociada a TEA (84). El topiramato puede emplearse una vez se haya usado ácido valproico y carbamazepina, sobre todo porque puede incrementar los beneficios de la risperidona en la irritabilidad (85) y disminuir los efectos en el apetito y el peso de algunos antipsicóticos (86).

5.7. Aripiprazol

El Aripiprazol es un antipsicótico atípico de tercera generación que cuenta con propiedades farmacológicas únicas que lo diferencian de otros medicamentos de esta familia. Desde su desarrollo en 1998 este medicamento ha sido evaluado en múltiples ensayos clínicos, por lo que la FDA avaló su uso para el manejo de esquizofrenia, de los episodios maníacos o mixtos del trastorno afectivo bipolar y como terapia de mantenimiento del mismo, como terapia coadyuvante en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, y para el manejo de irritabilidad en niños mayores de 6 años con trastorno del espectro autista (87).

5.7.1 Química, farmacodinamia y farmacocinética

El aripiprazol es una dihidroquinolinona de fórmula química $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ y cuyo nombre sistemático es 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil) piperazin-1-il] butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, el cual funciona como agonista parcial de los receptores de dopamina D_2 y D_3 , y de serotonina $5-HT_{1A}$ y antagonista sobre los receptores de serotonina $5-HT_{2A}$. Posee una afinidad alta por estos cuatro receptores, y una afinidad moderada por los receptores serotoninérgicos $5-HT_{2C}$ y $5-HT_7$, por el dopaminérgico D_4 el α_1 adrenérgico y el histamínico H_1 , así como por el sitio de recaptación de serotonina, sin tener afinidad significativa por los receptores muscarínicos (88).

Tras la administración oral, el aripiprazol tiene una buena absorción, alcanzando un pico en la concentración plasmática entre 3 y 5 horas tras su ingesta y una biodisponibilidad del 87%. Su volumen de distribución es de 4,9 L/Kg, y a dosis terapéuticas tiene una unión a proteínas plasmáticas del 88-99%. Es metabolizada a nivel hepático por tres vías: hidroxilación, deshidrogenación y N-dealquilación, las dos primeras vía CYP2D6 y CYP3A4 y la última mediada exclusivamente por CYP3A4. Aunque su metabolito principal, el dehidro-aripiprazol tiene una vida media de eliminación de 94 horas, el fármaco sin metabolizar tiene una semivida de 75 horas. Se elimina principalmente por heces y en menor medida por orina (89).

5.7.2. Efectos adversos

Los efectos adversos comunes del uso de aripiprazol incluyen cefalea, ganancia de peso, ansiedad, insomnio o somnolencia, náuseas, vómito, mareo, sedación, visión borrosa, estreñimiento, sialorrea, agitación y acatisia. En pacientes pediátricos se puede presentar diarrea, fiebre y distonía (90). Entre los efectos adversos graves se cuentan: síndrome neuroléptico maligno, disquinesia tardía, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, todos reportados solamente en ancianos. Los efectos adversos más frecuentes dentro de la población pediátrica son la rigidez, la acatisia, la sedación y el aumento del apetito (91).

5.7.3. Contraindicaciones

El aripiprazol sólo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento. Es categoría C en la gestación, y es excretado por leche materna (92).

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

Determinar la eficacia y seguridad del aripiprazol en el manejo de la irritabilidad y síntomas conductuales en niños y adolescentes con Trastornos del Espectro Autista.

6.2. Objetivos específicos

- Determinar la eficacia y seguridad del aripiprazol en el manejo de la hiperactividad, las estereotipias, el discurso inapropiado y el aislamiento social en niños y adolescentes con Trastornos del Espectro Autista.
- Caracterizar la población con Trastornos del Espectro Autista susceptible de recibir manejo con aripiprazol.
- Describir los diferentes esquemas de tratamiento con aripiprazol y compararlos en relación a la eficacia en la disminución de los síntomas secundarios de los Trastornos del Espectro Autista.
- Describir los efectos adversos y su frecuencia de aparición en pacientes con trastornos del espectro autista que reciben tratamiento con aripiprazol

7. Propósito

El propósito de esta revisión sistemática de la literatura es revisar la evidencia descrita, y los resultados referentes a efectividad y seguridad del aripiprazol en niños y adolescentes con Trastornos del Espectro Autista para el manejo de la irritabilidad y otros síntomas conductuales, de tal manera, que se pueda sustentar el uso en nuestro país, y contar con la aprobación del INVIMA para esta indicación.

8. Metodología

8.1. Tipo y diseño general del estudio

8.1.1. Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura.

8.1.2. Tipo de estudios incluidos: Ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego controlados con placebo.

8.2. Tipos de participantes

Se incluyeron estudios con pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de trastorno del espectro autista (Autismo clásico tipo Kanner, síndrome de Asperger, Trastorno Generalizado del desarrollo No Especificado) de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR o del DSM-5 que reciban tratamiento con aripiprazol para la irritabilidad y las alteraciones conductuales.

8.3. Formulación de hipótesis

8.3.1. Hipótesis nula: El aripiprazol no es efectivo para el manejo de los síntomas secundarios de los trastornos del espectro autista.

8.3.2. Hipótesis alterna: El aripiprazol es efectivo para el manejo de los síntomas secundarios de los trastornos del espectro autista.

8.4. Fase 1: Búsqueda de artículos

8.4.1. Términos de búsqueda

Los descriptores MeSH (*Medical Subject Headings*) “*Autistic Disorder*”, “*Asperger Syndrome*” “*Child Development Disorders, Pervasive*” y “*Aripiprazole [Supplementary Concept]*”. Los términos DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) usados fueron: “*Transtornos Globais do*

Desarrollo Infantil”, “*Trastornos Generalizados del Desarrollo Infantil*”, “*Síndrome de Asperger*”, “*Trastorno Autístico*”, *Transtorno Autístico*” y “*Antipsicóticos*”. Los términos Emtree (Elsevier Life Science Thesaurus) empleados fueron “*Autism*”, “*Asperger Syndrome*”, “*pervasive developmental disorder not otherwise specified*” y “*Aripiprazole*”.

8.4.2. Sintaxis de búsqueda

Se combinaron los descriptores Emtree (Embase), DECS (Lilacs) y MeSH (MEDLINE y otras bases de datos) según se observa en la Tabla 4. Se emplearon como límites de búsqueda *Clinical Trial*, *Systematic Review* y *Meta-Analysis*, excepto en SpringerLink.

Tabla 4: Sintaxis de búsqueda

	<i>Términos MeSH</i>	<i>Términos DECS</i>	<i>Términos Emtree</i>
#1	“Autistic Disorder”	“Trastorno Autístico” OR “Transtorno Autístico”	Autism
#2	“Asperger Syndrome”	“Síndrome de Asperger”	“Asperger Syndrome”
#3	“Child Development Disorders, Pervasive”	“Transtornos Globais do Desenvolvimento Infantil” OR “Trastornos Generalizados del Desarrollo Infantil”	“Pervasive developmental disorder not otherwise specified”
#4	Aripiprazole	Aripiprazol	Aripiprazole
#5	"Clinical Trial"	#1 AND #2 # AND #3	"Clinical Trial" [Publication Type]
#6	"Meta-Analysis"	#5 AND #4	"Meta-Analysis" [Publication Type]
#7	#1 OR #2 OR #3		(#1 OR #2 OR #3) AND (#5 OR #6)
#8	#7 AND #4		
#9	(#5 OR #6) AND #8		

8.4.3. Período de publicación e idioma

El intervalo de tiempo utilizado para la búsqueda fue el comprendido entre 1995 y 2014. No se restringieron los resultados por idioma.

8.4.4. Fuentes de información

Las bases de datos primarias utilizadas fueron: *PubMed*, *EMBASE*, *SpringerLink*, *PsycINFO*, *EBSCOhost*, *Cochrane Library* y *Lilacs*. Las Bases de datos de ensayos clínicos *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *ClinicalTrials.gov*, *Current Controlled Trials* y *European Clinical Trials Database (EudraCT)*. y las bases de datos de revisiones sistemáticas: *Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (DARE)*, *Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR)* y *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*.

8.4.5. Otras herramientas para la búsqueda

Se realizó una búsqueda en bola de nieve a partir de las referencias bibliográficas de los artículos más relevantes.

8.4.6. Búsqueda de literatura gris

Se realizó búsqueda de literatura gris con el fin de disminuir el sesgo de publicación, las bases de datos utilizadas para este fin fueron: *OpenGrey*, *PsycEXTRA*, *National Technical Information Service* y *CINAHL*.

8.5. Fase 2: Recolección de información y selección de artículos

8.5.1. Búsqueda y selección de estudios

Se realizó una búsqueda por parte de dos revisores independientes (VHL y MPO) para identificar los artículos candidatos a evaluación. En primer lugar se revisaron los títulos y resúmenes arrojados por la búsqueda en cada base de datos. Los artículos cuyos títulos o resúmenes no fueran relevantes no ingresaron al estudio y fueron excluidos en esta parte del proceso. Los artículos que pasaron esta fase, fueron leídos en su totalidad de manera independiente por los mismos dos revisores con el fin de definir su inclusión definitiva en la revisión de acuerdo con los criterios de selección expuestos en la Tabla 5.

Tabla 5: Criterios de selección de artículos

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Ensayo clínico aleatorizado (ECA) ECA que incluya pacientes diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista según los criterios DSM-5 o alguno de los diagnósticos incluidos en el capítulo Trastornos Generalizados del Desarrollo del DSM-IV-TR. ECA que evalúe la eficacia del aripiprazol para el control de los síntomas secundarios del Trastorno del Espectro Autista.
CRITERIO DE EXCLUSIÓN
ECA con un diseño metodológico deficiente cuantificado por un puntaje menor a 3 en la escala de Jadad.

8.5.2. Tipo de intervención

Tratamiento con Aripiprazol, solo o en combinación con otras estrategias psicoterapéuticas y/o farmacológicas, a cualquier dosis y durante cualquier período.

8.5.3. Tipo de comparación: Aripiprazol versus placebo

8.5.4. Tipo de enmascaramiento

En este aspecto se incluyeron:

- ECA doble ciego, en el que dos de las categorías anteriores desconocen la asignación de la intervención.
- ECA triple ciego, en el que se mantiene blindada la asignación a las tres categorías hasta una determinada etapa del estudio.

8.5.5. Tipo de medidas de resultado

Sub-escala de irritabilidad del Aberrant Behavior Checklist (ABC-I) y Escala de Impresión Clínica Global de Mejoría (Global Impressions-Improvement scale).

8.6. Fase 3. Evaluación de la calidad de los estudios

Cada estudio candidato para la revisión final fue leído por los investigadores para verificar su calidad según los Criterios de Jadad (Anexo 2). Se aceptaron para su ingreso aquellos estudios que puntuaran al menos 3 de un puntaje total de 5.

8.7. Fase 4: Lectura crítica y análisis de resultados

Se realizó una lectura crítica a los artículos que cumplieron a cabalidad los criterios de inclusión. Se diseñó un instrumento ad hoc para la extracción sistemática de los datos de los estudios seleccionados que facilitó su análisis (Anexo 3), el cual incluyó:

- *Título;*
- *Primer autor (Apellido);*
- *País y año de publicación;*
- *Número de referencia,* para facilitar una eventual revisión posterior del artículo completo;
- *Métodos,* donde se debía especificar el enmascaramiento, el tipo de intervención, el tipo de Comparación, el tipo de Medida de Resultados y el tiempo de seguimiento;
- *Participantes,* donde se debía aclarar sus características, los criterios empleados para su diagnóstico y el tamaño total de la muestra;
- *Medidas de resultados;*
- *Intervenciones,* donde debía anotarse el número de sujetos asignados a cada grupo y las dosis empleadas;
- *Resultados;*
- *Conclusiones;*
- *Puntaje total de la escala de Jadad;* y
- *Anotaciones,* correspondientes a otros aspectos que a parecer del revisor fueran de importancia y no hayan sido previamente explicitados.

Según la clasificación de la *US Agency for Healthcare Research and Quality* (Tabla 6), por los criterios de selección definidos la totalidad de los artículos incluidos en esta revisión tuvo un nivel de evidencia 1b.

Tabla 6: Niveles de evidencia según la US Agency for Healthcare Research and Quality

Ia	Evidencia obtenida de un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados
Ib	Evidencia obtenida de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado
IIa	Evidencia obtenida de al menos un estudio bien diseñado, controlado, pero sin aleatorización
IIb	Evidencia científica obtenida de al menos un estudio bien diseñado cuasi experimental
III	Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, descriptivos no experimentales como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	Evidencia obtenida de informes de comités de expertos, opiniones o experiencias clínicas de autoridades en la materia

Fuente: Blanco JH, Maya JM. Fundamentos de Salud Pública: Epidemiología básica y principios de investigación. CIB 2ª Ed. Medellín, 2012.

8.8. Fase 5: Elaboración del informe final

Luego de la obtención de los datos y tras el análisis de los mismos, se procedió a la realización del informe final escrito. Tal informe fue resumido y estructurado como artículo y póster para su posterior publicación en eventos y/o revistas científicas del área.

8.9. Control de sesgos

En este estudio, estuvo dado por el cumplimiento de los criterios de selección, la realización del proceso por parte de dos revisores independientes y la inclusión de herramientas de búsqueda que incluyeran literatura gris y datos aún no publicados.

8.10. Consideraciones éticas

Este proyecto cumplió con los requisitos y normas establecidas en la Declaración de Helsinki en su revisión de 2000 y las Normas Éticas Internacionales para Investigaciones Biomédicas de la

Organización Mundial de la Salud de 1996. Dado que este estudio tiene un carácter meramente documental, corresponde a una investigación sin riesgo según lo define el artículo 11 de la Resolución No. 008430, emanada del Ministerio de Salud el 4 de Octubre de 1993,

“Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

8.11. Conflictos de interés

Ninguno que declarar por parte de las investigadoras.

9. Cronograma

Tabla 7: Cronograma de actividades

		2014						
		M	J	J	A	S	O	N
F0	Elaboración de la pregunta de investigación							
	Revisión del estado del arte							
F1	Búsqueda de artículos							
F2	Recolección de información y selección de artículos							
F3	Evaluación de la calidad de los estudios							
F4	Lectura crítica y análisis de resultados							
F5	Elaboración del informe final							

10. Presupuesto

Tabla 8: Presupuesto general del proyecto

<i>Concepto</i>	<i>Valor Unitario</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Valor Total</i>
Cartucho para impresora	\$70.000	2	\$140.000
Resma de papel tamaño carta	\$8.000	2	\$16.000
Encuadernación	\$4.000	2	\$8.000
CD	\$2.000	1	\$2.000
		<i>TOTAL</i>	\$166.000

11. Resultados

La búsqueda inicial arrojó 125 artículos, de los cuales quedaron 87 tras excluir las referencias duplicadas en las bases de datos. Posteriormente se realizó una revisión de títulos y resúmenes, pre-seleccionando 8 artículos tras excluir 2 estudios en adultos, 2 capítulos de libros, 2 guías clínicas, 6 estudios abiertos, 7 estudios en enfermedades distintas al autismo, 17 estudios con medicamentos distintos, 9 estudios con temática distinta, 9 reportes y series de caso, 4 estudios retrospectivos y 22 revisiones narrativas. Estos ocho artículos fueron sometidos a revisión completa, excluyendo un artículo que mostraba resultados repetidos de otro previo, un estudio comparativo con risperidona y tres otros que analizaban dos artículos ya incluidos, tras lo cual se seleccionaron finalmente 3 artículos para la revisión sistemática.

No hubo discrepancia tras la lectura crítica y selección de artículos por parte de las investigadoras. En la literatura gris no se encontraron referencias y en las bases de datos de ensayos clínicos los estudios sobre Aripiprazol en Trastornos del Espectro Autista aún estaban en curso y los ya completados estaban en artículos incluidos en el estudio (Anexo 9). El proceso de selección está diagramado en la Figura 2.

11.1. Características generales de los pacientes incluidos

Fueron incluidos tres trabajos para la revisión final: “*A Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study of Aripiprazole in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder*”, de Marcus et al. (93) y “*Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents With Autistic Disorder*” de Owen et al. (94), ambos de 2009, y “*A Randomized Controlled Trial Investigating the Safety and Efficacy of Aripiprazole in the Long-Term Maintenance Treatment of Pediatric Patients With Irritability Associated With Autistic Disorder*”, publicado a comienzos de este año por Findling et al. (95) En la Tabla 9 están descritas las características demográficas de los pacientes incluidos en los estudios.

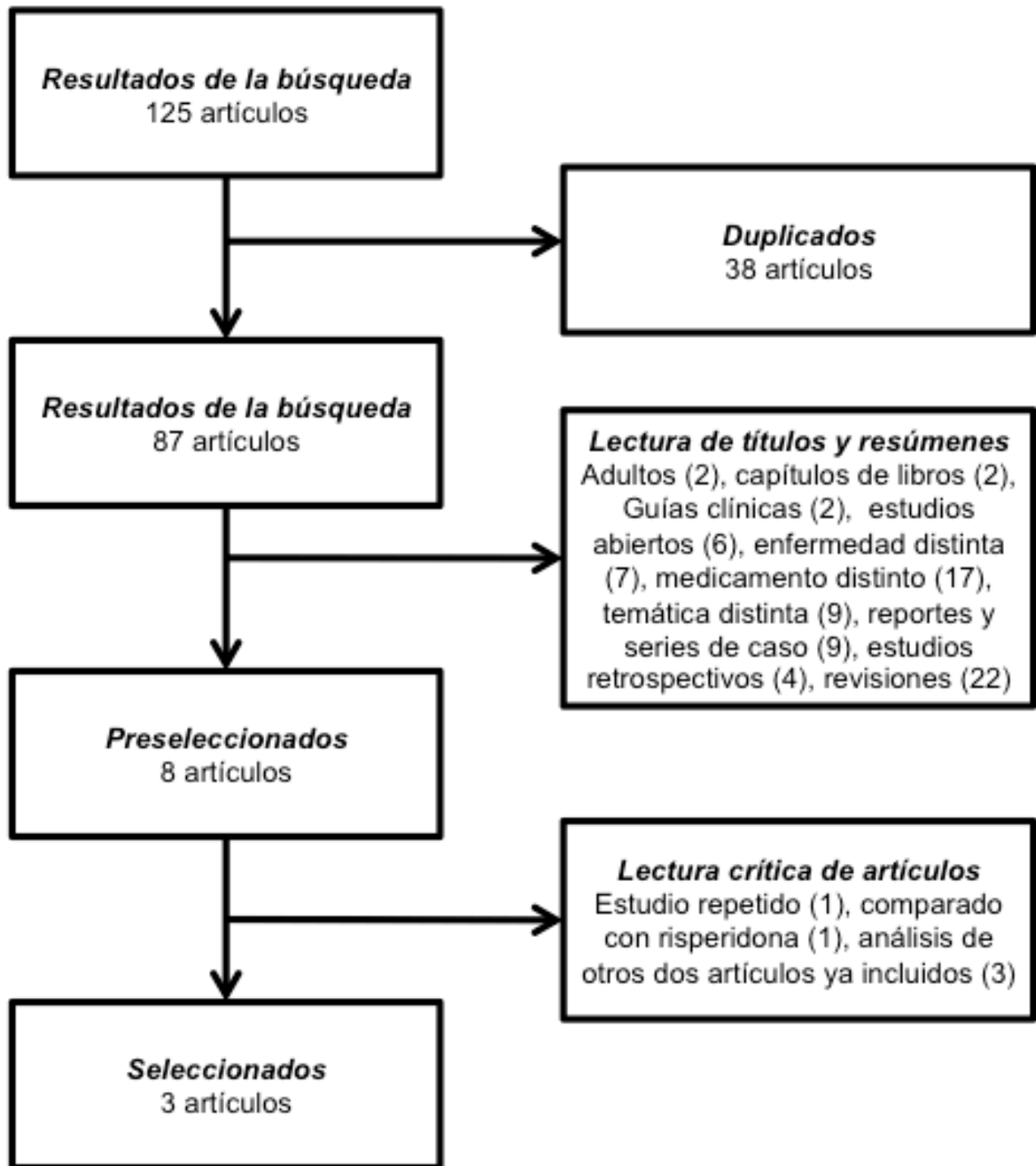


Figura 2: Flujograma de selección de artículos

Tabla 9: Características demográficas de la muestra

	<i>Marcus et al.</i>	<i>Owen et al.</i>	<i>Findling et al.</i>	<i>Total</i>
Edad (años, media)	9.6	9.2	10.4	9.6
< 12 años (<i>n</i> , %)	166 (76.1)	83 (84.6)	65 (76.5)	314 (78.3)
> 12 años (<i>n</i> , %)	52 (23.9)	15 (15.4)	20 (23.5)	87 (21.6)
Peso (kg, media)	42.9	42.2	51.1	45.4
Peso < 40 kg (<i>n</i> , %)	126 (57.8)	58 (59.2)	32 (37.6)	216 (53.8)
Sexo masculino (<i>n</i> , %)	195 (89.4)	86 (87.7)	68 (80.0)	349 (87.0)

11.2. Comparación de los diseños

Los artículos de Marcus et al. y Owen et al. corresponden a ECA multicéntricos, doble-ciego, controlados con placebo, realizado en los Estados Unidos entre 2006 y 2008 en dos etapas: una fase de tamizaje de 42 días seguida de una fase de tratamiento de ocho semanas. En el estudio de Marcus, los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión al inicio, fueron aleatorizados en uno de cuatro grupos: aripiprazol a 5, 10 o 15 mg/día o placebo en una relación 1:1:1:1; todos los sujetos aleatorizados al grupo tratado con aripiprazol iniciaron a una dosis de 2 mg/día para ser incrementada a 5 mg/día a la segunda semana y de ahí en adelante 5 mg por semana hasta alcanzar la dosis determinada. Durante el estudio no se permitió el uso de medicamentos psicotrópicos excepto ansiolíticos, hipnóticos y antihistamínicos para el manejo del sueño y de síntomas seriamente disruptivos, y anticolinérgicos o propanolol para los síntomas extrapiramidales.

Los sujetos incluidos en el estudio de Owen et al., fueron aleatorizados al grupo placebo o al grupo tratado con aripiprazol, comenzando a una dosis de 2 mg hasta alcanzar las dosis esperadas de 5, 10 o 15 mg/día; el uso de otros medicamentos psicotrópicos estuvo prohibido durante todo el ensayo. En ambos artículos la medida de eficacia primaria fue una disminución en el puntaje de la escala I de la ABC con respecto al inicio, realizando evaluaciones durante las semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 8 de tratamiento doble-ciego.

Por su parte, el estudio de Findling aunque también fue un ECA controlado con placebo, multicéntrico, doble-ciego, se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia del aripiprazol en el manejo

de mantenimiento a largo plazo de la irritabilidad asociada al autismo en población pediátrica entre 2011 y 2012 en los Estados Unidos. El estudio estuvo dividido en dos fases: Una etapa de estabilización de entre 13 y 26 semanas de tratamiento simple-ciego con aripiprazol y una segunda etapa aleatorizada de tratamiento doble-ciego con aripiprazol o placebo por 16 semanas. En todos los casos, se inició el tratamiento con 2 mg/día de aripiprazol para ir aumentando a una dosis óptima de 2, 5, 10 o 15 mg/día, según respuesta. Para pasar de la fase 1 a la 2, era necesario que los sujetos tuvieran una respuesta estable al aripiprazol por al menos 12 semanas consecutivas, definiendo respuesta como una disminución de al menos 25% en el ABC-I y un puntaje de 1 o 2 (“marcadísima mejoría” o “marcada mejoría”) en la CGI-I. Durante la etapa de tratamiento doble-ciego, se midieron CGI-I y ABC-I cada dos semanas. A diferencia de los dos artículos previos, en este estudio la medida de eficacia primaria fue el tiempo desde la aleatorización hasta la recaída (aumento en la ABC-I y/o disminución de la CGI-I y/o necesidad de hospitalización por marcado empeoramiento de los síntomas).

11.3. Eficacia de la intervención

Los resultados de los dos primeros artículos están graficados en la Figura. Marcus et al. encontraron que todas las dosis de aripiprazol demostraron ser estadísticamente significativas en comparación con placebo para el desenlace primario, incluso desde la primera semana de tratamiento. La disminución promedio desde el inicio hasta la octava semana de tratamiento en los puntajes del ABC-I fue de -12.4 para aripiprazol 5 mg/día ($p=0.032$), -13.2 para aripiprazol 10 mg/día ($p=0.008$) y -14.4 para aripiprazol 15 mg/día ($p=0.001$) en comparación con -8.4 para placebo. Del mismo modo, los cambios en el puntaje de la CGI-I en comparación con placebo (3.3) mostraron ser estadísticamente significativos a favor de aripiprazol a todas las dosis (5 mg/día, 2.6, $p=0.003$; 10 mg/día, 2.5, $p < 0.001$; 15 mg/día, 2.5, $p < 0.001$).

Owen et al. encontraron resultados similares con aripiprazol, demostrando una disminución en el puntaje de la ABC-I de -12.9 en comparación con -5.0 ($p < 0.001$), con una respuesta que inició incluso a la primera semana de tratamiento con 2 mg/día. Del mismo modo, a la octava semana de tratamiento con aripiprazol, se encontró disminución estadísticamente significativa en el puntaje de la CGI-I en comparación con placebo desde la primera hasta la octava semana ($p < 0.001$).

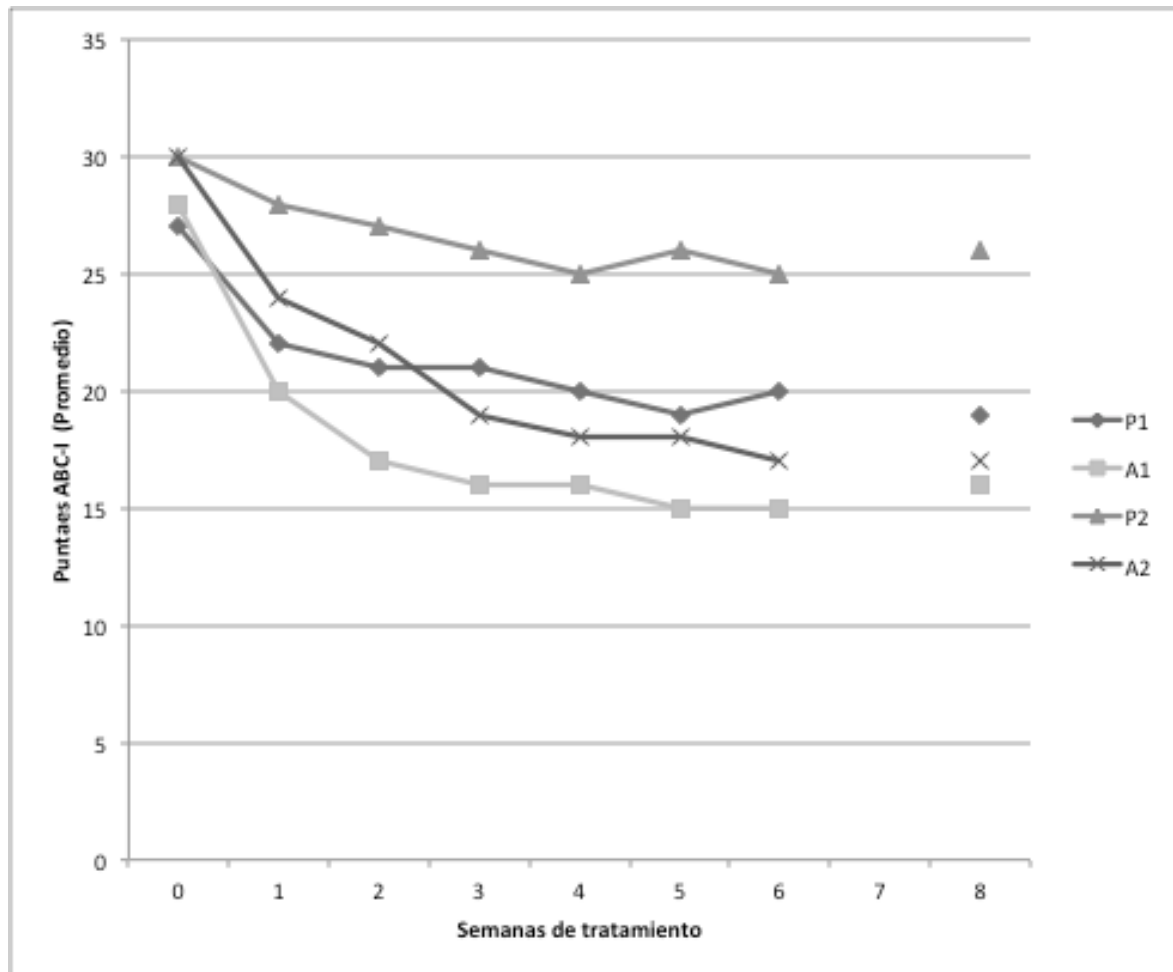


Figura 3: Puntajes promedio en el ABC-I durante el período de observación en los resultados de Marcus et al. y Owen et al.

A1: Grupo Aripiprazol, Marcus et al.; A2: Grupo Aripiprazol, Owen et al.; P1: Grupo Placebo, Marcus et al.; P2: Grupo Placebo, Owen et al.; ABC-I: Aberrant Behavior Check-List, Irritability Sub-Scale

Por su parte, los hallazgos de Findling et al. mostraron tasas de recaída a la semana 16 del 35% para aripiprazol y 52% para placebo, por lo que no mostraron diferencia estadísticamente significativa para el desenlace primario ($p = 0.097$; HR = 0.57, IC95% 0.28-1.12), con un período promedio hasta la recaída de 56 días (IC95% 31-indefinido) para aripiprazol y 29 días (IC95% 25-45) para placebo. No obstante, un análisis post hoc mostró que el aripiprazol tiene un NNT de 6 frente a placebo para prevenir una próxima recaída. Igualmente, Findling et al. no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aripiprazol y placebo en los cambios de puntajes de la ABC-I ($p = 0.51$) ni la CGI-I ($p = 0.09$); en la figura están graficados los cambios en los puntajes de la ABC-I durante el período de observación en el estudio de Findling et al.

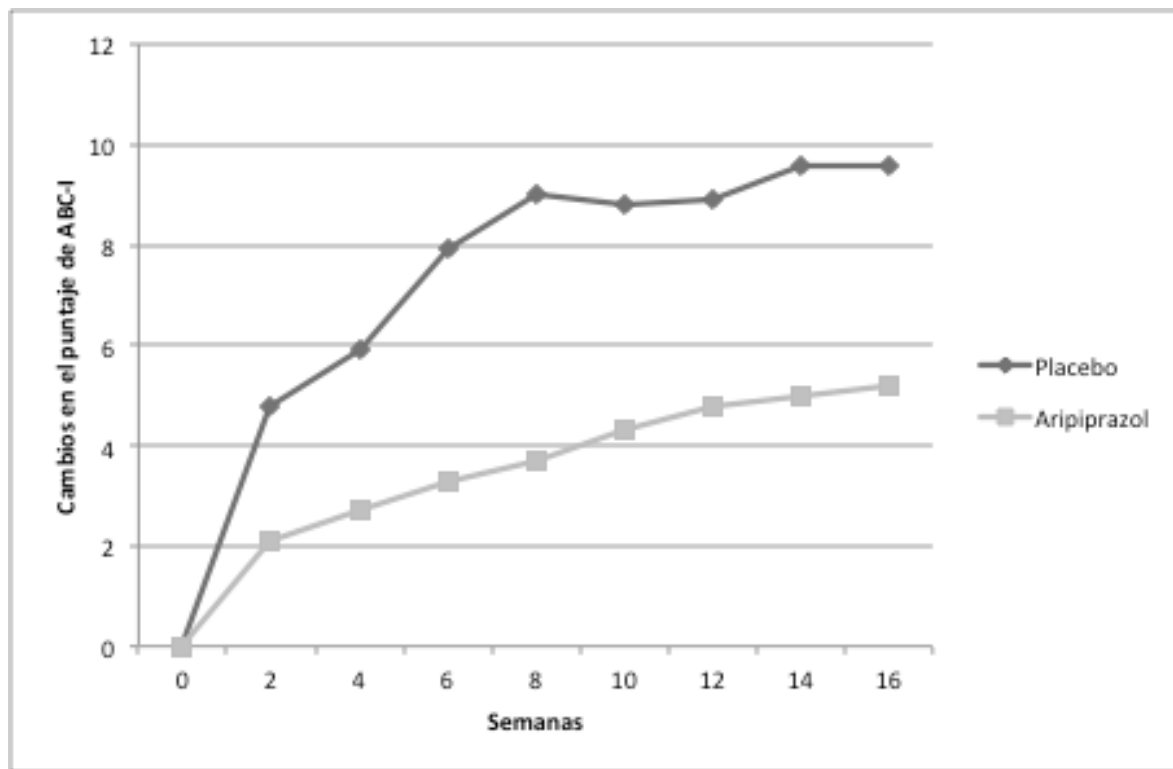


Figura 4: Cambios promedio en el ABC-I durante el período de tratamiento doble-ciego en comparación con el inicio en los resultados de Findling et al.

ABC-I: Aberrant Behavior Check-List, Irritability Sub-Scale

11.4. Perfil de eventos adversos

El 72.5%, el 72.0% y el 32.6% de los sujetos del grupo placebo manifestaron efectos adversos en los artículos de Marcus et al., Owen et al. y Findling et al., respectivamente, en comparación con el 87.8%, 91.5% y el 51.4% del grupo Aripiprazol. La intensidad de la mayoría de los efectos adversos reportados fue de leve a moderada. En la tabla 10 están resumidos los efectos adversos más frecuentes (> 5%) en cada estudio.

11.4.1. Síntomas extrapiramidales

En el estudio de Marcus et al. se reportaron síntomas extrapiramidales en el 11.8% de los sujetos del grupo placebo y el 22.4% del grupo tratado con aripiprazol, siendo el temblor el más frecuente. En el

estudio de Owen et al., los síntomas extrapiramidales alcanzaron el 7.7% de los sujetos del grupo aripiprazol y el 7.0% del grupo placebo.

Tabla 10: Frecuencia de presentación de eventos adversos

	Marcus et al.		Findling et al.		Owen et al.	
	Placebo n = 51 n (%)	Aripiprazol n = 165 n (%)	Placebo n = 43 n (%)	Aripiprazol n = 39 n (%)	Placebo n = 50 n (%)	Aripiprazol n = 47 n (%)
Sedación	3 (5.9)	39 (23.6)	<5%	<5%	1 (2.0)	5 (10.6)
Temblor	0 (0.0)	17 (10.3)	<5%	<5%	0 (0.0)	4 (8.5)
Somnolencia	2 (3.9)	14 (8.4)	<5%	<5%	2 (4.0)	8 (17.0)
Sialorrea	0 (0.0)	15 (9.0)	<5%	<5%	0 (0.0)	4 (8.5)
Cefalea	2 (3.9)	13 (7.8)	<5%	<5%	8 (16.0)	3 (6.4)
Síntomas extrapiramidales	0 (0.0)	12 (7.2)	0 (0.0)	2 (5.1)	4 (8.0)	7 (14.9)
Letargia	0 (0.0)	10 (6.0)	<5%	<5%	<5%	<5%
Emesis	4 (7.8)	22 (13.3)	2 (4.7)	2 (5.1)	2 (4.0)	7 (14.9)
Hipersalivación	1 (2.0)	11 (6.6)	<5%	<5%	<5%	<5%
Fatiga	0 (0.0)	25 (15.1)	<5%	<5%	2 (4.0)	10 (21.3)
Pirexia	0 (0.0)	15 (9.0)	<5%	<5%	1 (2.0)	4 (8.5)
Tos	2 (3.9)	12 (7.2)	<5%	<5%	<5%	<5%
Rinofaringitis	2 (3.9)	16 (9.6)	<5%	<5%	3 (6.0)	2 (4.3)
Aumento del apetito	2 (3.9)	20 (12.1)	<5%	<5%	5 (10.0)	7 (14.9)
Disminución del apetito	1 (2.0)	13 (7.8)	<5%	<5%	<5%	<5%
Constipación	<5%	<5%	0 (0.0)	2 (5.1)	<5%	<5%
Diarrea	<5%	<5%	<5%	<5%	5 (10.0)	4 (8.5)
Insomnio	<5%	<5%	<5%	<5%	4 (8.0)	3 (6.4)
Agresión	<5%	<5%	<5%	<5%	4 (8.0)	1 (2.1)
Infección Respiratoria Alta	<5%	<5%	1 (2.3)	4 (10.3)	5 (10.0)	1 (2.1)
Congestión nasal	<5%	<5%	<5%	<5%	1 (2.0)	3 (6.4)
Enuresis	<5%	<5%	<5%	<5%	4 (8.0)	3 (6.4)

11.4.2. Efectos metabólicos

En los estudios de Owen et al. y Marcus et al., el aripiprazol estuvo asociado con un aumento de peso en comparación con placebo ($p < 0.005$) y una mayor incidencia de aumento de peso clínicamente significativo ($> 7\%$ con respecto al peso inicial) en comparación con placebo. ($p < 0.01$). Findling et al.

también encontraron un aumento de peso estadísticamente significativo relacionado con el uso de aripiprazol ($p = 0.001$).

11.4.3. Prolactinemia

En todos los sujetos tratados con aripiprazol Marcus et al. y Owen et al. mostraron disminución en los niveles de prolactina sérica en comparación con placebo ($p < 0.001$).

11.4.4. Cambios electrocardiográficos

En ninguno de los estudios el tratamiento con aripiprazol estuvo asociado con ningún cambio clínicamente importante en los signos vitales ni el trazado electrocardiográfico.

12. Discusión

El tratamiento de los Trastornos del Espectro Autista en muchas ocasiones se convierte en un verdadero reto clínico toda vez que aunque el pilar del manejo se basa en las intervenciones terapéuticas del orden conductual, en muchas ocasiones los problemas de conducta de quien los padece obliga a buscar otras intervenciones más incisivas con tal de disminuir su ansiedad y la de sus cuidadores así como minimizar los riesgos a los cuales podrían conllevar tales conductas disruptivas. En este sentido, se ha propuesto multitud de abordajes psicofarmacológicos que incluyen antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes y estimulantes, aun cuando sólo risperidona y aripiprazol están aprobados en los Estados Unidos para el control de los síntomas conductuales asociados al autismo.

Las características farmacodinámicas únicas del aripiprazol sugieren que podría ser una opción eficaz y segura para el manejo de los síntomas conductuales en niños y adolescentes con autismo, razón por la cual el estudio del uso de aripiprazol en TEA ha dado lugar a la publicación de multitud de trabajos de variada complejidad metodológica, particularmente tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo con resultados prometedores.

Aunque la búsqueda inicial arrojó un amplio número de referencias, tras la lectura concienzuda se hizo evidente que muchos correspondían a simples coincidencias en los términos de búsqueda que no tenían relación alguna con los objetivos del estudio. Incluso algunos de los que podrían seleccionarse, tenían diseños metodológicos que impedían su inclusión, particularmente series de casos y comunicaciones anecdóticas sin ninguna estandarización. Los estudios de Owen et al., Marcus et al. y Findling et al., incluidos en la actual revisión, aportaron una muestra total de 401 pacientes, siendo la mayoría varones con una edad promedio de 9,6 años.

Por un lado, los estudios de Marcus et al. y Owen et al. tienen un diseño metodológico similar cuyo *end point* primario fue evaluar la respuesta a aripiprazol cuantificada por las sub-escalas de la ABC y la CGI durante un período de observación de 8 semanas, con resultados que apuntan hacia la eficacia del aripiprazol durante el tratamiento a corto plazo de niños y adolescentes con síntomas conductuales en

el contexto de los TEA, con resultados estadísticamente significativos a favor del aripiprazol en comparación con placebo.

Tanto Marcus et al. como Owen et al. encontraron que los sujetos en tratamiento con aripiprazol mostraron disminución en los puntajes de las sub-escalas de irritabilidad, hiperactividad y estereotipias de la ABC así como mejoría en la sub-escala de mejoría de la CGI; los resultados en la sub-escala de retraimiento y discurso inapropiado no mostraron cambios pues los antipsicóticos (ni ningún otro medicamento psicotrópico) tienen evidencia para la mejoría de los síntomas sociales y comunicacionales centrales en los TEA. La diferencia del efecto entre aripiprazol y placebo en la sub-escala ABC-I de entre 4.9 (Marcus et al.) y 7.9 puntos (Owen et al.) resulta clínicamente significativa en el contexto de sujetos que ingresaron al estudio con una puntuación promedio entre 25 y 30, hallazgo que fue similar en casi todas las medidas de resultados.

Por otro lado, los efectos adversos reportados en ambos estudios fueron de intensidad leve a moderada, especialmente sedación, emesis, temblor, fatiga e hiporexia, conllevando a un aumento de peso estadística y clínicamente significativo en quienes tomaron aripiprazol. Es de resaltar que en los tres estudios incluidos en esta revisión la mayoría de los pacientes no había recibido antipsicóticos antes, lo cual generaba un mayor riesgo de aumento de peso (96). Por otra parte, la frecuencia de aparición de síntomas extrapiramidales fue dos veces más frecuente en quienes recibieron aripiprazol que en el grupo placebo.

En este orden de ideas, ambos estudios mostraron que en comparación con placebo, el aripiprazol mejora de manera significativa los síntomas conductuales en los TEA y tiene una baja frecuencia de aparición de efectos adversos, lo cual sugiere que parece ser eficaz para el tratamiento a corto plazo (no mayor a ocho semanas) de niños y adolescentes con TEA. No obstante, dado el escaso número de estudios disponible es necesario que se adelanten ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego controlados con placebo durante períodos de observación prolongados para evaluar la seguridad y eficacia de su uso en escenarios más crónicos.

En este contexto, Findling et al., adelantaron un ensayo clínico aleatorizado cuyo *end point* primario fue evaluar el tiempo que tardan en tener una recaída los niños y adolescentes con TEA en manejo con

aripiprazol en comparación con placebo tras varias semanas de estabilización y durante un período de observación de 16 semanas, esto es, a largo plazo. Los autores en este estudio no encontraron diferencia estadísticamente significativa entre aripiprazol y placebo para el *end point* primario pues a las 16 semanas de tratamiento doble-ciego las tasas de recaída eran del 25% para aripiprazol y 52% para placebo ($p = 0.09$, HR = 0.57). No obstante, un análisis posterior demostró que el aripiprazol tiene un NNT = 6 para prevenir una recaída adicional en comparación con placebo.

A diferencia de los trabajos previos, Findling et al. no hallaron diferencia estadísticamente significativa entre aripiprazol y placebo en los cambios de puntajes de la ABC-I ($p = 0.51$) ni la CGI-I ($p = 0.09$). Durante la primera fase de tratamiento (simple-ciego) algunos pacientes abandonaron el estudio por escasa respuesta terapéutica y en la fase de aleatorización, la mitad de los pacientes recayó al finalizar el período de observación, lo cual sugiere que el tratamiento con aripiprazol parece ser benéfico tan sólo para algunos pacientes. No obstante, las dosis empleadas en este estudio (9.6 mg/día) fueron ligeramente menores a las administradas por Marcus et al. en un estudio abierto de 52 semanas de tratamiento en el que la dosis estaba entre 10 y 15 mg/día con un promedio de 10.6 mg/día y que mostró resultados a favor del aripiprazol (97).

Los efectos adversos durante la primera fase del estudio de Findling et al. fueron similares a los descritos en estudios corto-plazo previos, siendo los más frecuentes aumento de peso, somnolencia y vómitos. Durante la segunda fase, los efectos adversos fueron mucho más frecuentes en el grupo tratado con aripiprazol (56.4%) que con placebo (32.6%). Los síntomas extrapiramidales, presentados en uno de cada cinco pacientes en la primera fase de tratamiento no mostraron cambios objetivables con las escalas empleadas y, como era de esperarse al ser un agonista parcial dopaminérgico, las concentraciones séricas de prolactina disminuyeron en el grupo tratado con aripiprazol, hallazgo que previamente había sido descrito también por Marcus et al. y Owen et al.

De acuerdo con estos hallazgos, es necesaria la realización de estudios *head-to-head* donde se confronte el aripiprazol con otras estrategias farmacológicas para evaluar su eficacia comparativa. En este sentido, Ghanizadeh et al. (98) publicaron este año un ensayo clínico aleatorizado doble-ciego que comparó aripiprazol y risperidona, las únicas dos opciones aprobadas por la FDA para el manejo de los síntomas conductuales en niños y adolescentes con TEA, demostrando que ambas opciones son

equivalentes para mejorar la irritabilidad en niños y adolescentes con autismo pues disminuyen el puntaje de la ABC-I, así como de las demás sub-escalas de la ABC. No obstante, la evidencia demostró que el aripiprazol disminuye los puntajes de irritabilidad y agitación más temprano que la risperidona, a dosis equivalentes de 4.6 mg/día y 1.1 mg/día, respectivamente. Contrario a lo que se esperaba (99), no hubo diferencia importante entre ambos medicamentos en el perfil de eventos adversos, siendo el más frecuente el aumento de peso (34.5% de los sujetos del grupo aripiprazol y 40% de los sujetos del grupo risperidona).

Por otra parte, dado que los sujetos incluidos en estos estudios debían cumplir los criterios diagnósticos DSM-IV-TR para autismo, quedan por fuera aquellos con Síndrome de Asperger y otros TEA especificados y no especificados, por lo que será necesario adelantar estudios para determinar la utilidad del aripiprazol en estos casos. Ahora bien, aunque los presentes resultados apuntan al uso del aripiprazol como un tratamiento eficaz y relativamente segura, no se debe perder de vista la visión holística que implica la concepción de los trastornos del espectro autista, por lo que se debe trabajar también en la realización de estudios en los que se incluyan estrategias conductuales en conjunto y en comparación con medidas farmacológicas, combinaciones terapéuticas que son más cercanas a la realidad.

En resumen, a partir de la evidencia existente, el aripiprazol parece ser un medicamento eficaz para el manejo a corto plazo de los síntomas conductuales asociados a TEA en cuanto mejora la irritabilidad, hiperactividad y estereotipias. No obstante, la evidencia aún no es suficiente para recomendar su uso en períodos superiores a ocho semanas, por lo que se deben adelantar más estudios metodológicamente parecidos y de mayores tamaños muestrales que permitan arrojar conclusiones robustas en cuanto a sus recomendaciones de uso. Además, estos tres estudios fueron realizados en Norteamérica, por lo que la extrapolación a población latinoamericana y, particularmente, colombiana, es limitada. En este orden de ideas, los resultados aquí planteados deben ser tomados con cautela y contextualizados.

13. Conclusiones

El aripiprazol es eficaz para mejorar los síntomas conductuales asociados al autismo (irritabilidad, hiperactividad y estereotipias) en niños y adolescentes en un período no mayor a ocho semanas.

En períodos mayores a ocho semanas, el aripiprazol no parece ser más eficaz que el placebo para el manejo de los síntomas conductuales asociados al autismo.

No hay evidencia suficiente que permita asegurar que el aripiprazol mejora los síntomas sociales y comunicacionales centrales del autismo.

Los eventos adversos asociados al uso de aripiprazol en niños y adolescentes con autismo son de intensidad leve, siendo los más frecuentes sedación, somnolencia, temblor, vómitos y aumento de peso estadística y clínicamente significativo.

El uso de aripiprazol disminuye los niveles séricos de prolactina en niños y adolescentes con autismo.

La dosis recomendada de aripiprazol es entre 5 y 15 mg/día, comenzando a 2 mg/día y aumentando la dosis 5 mg en intervalos semanales.

14. Recomendaciones

14.1. Para la investigación

Es necesario adelantar más estudios metodológicamente similares con muestras de mayor tamaño que amplíen la evidencia existente y permitan obtener resultados en población latinoamericana para una extrapolación más adecuada.

Los ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego controlados con placebo deben adelantarse durante períodos de observación prolongados para evaluar la seguridad y eficacia del uso de aripiprazol en el manejo de mantenimiento a largo plazo.

Además de efectuar estudios controlados con placebo, se sugiere la realización de estudios *head-to-head* donde se confronte el aripiprazol con otras estrategias farmacológicas y estudios en los que se incluyan estrategias psicoterapéuticas y educativas en conjunto y en comparación con medicamentos.

Se deben adelantar estudios para determinar la utilidad del aripiprazol en Síndrome de Asperger y otros Trastornos del Espectro Autistas Especificados y No Especificados.

14.2. Para la práctica clínica

En el contexto de la evidencia actual, el aripiprazol parece ser una opción eficaz para el manejo de los síntomas conductuales en autismo que debe ser empleada con precaución en pacientes seleccionados de acuerdo con las características de los sujetos incluidos en la revisión actual: niños y adolescentes mayores de 6 años sin historia de efectos adversos por antipsicóticos con peso mayor a 30 kg a dosis entre 5 y 15 mg/día. Es necesario vigilar los cambios de peso a lo largo del tratamiento, al ser el efecto adverso más frecuente.

15. Referencias bibliográficas

1. Reszka SS, Boyd BA, McBee M, Hume KA, Odom SL. Brief report: concurrent validity of autism symptom severity measures. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(2):466-70.
2. Resolución 5521: Por la cual se define, aclara y actualiza integralmente el Plan Obligatorio de Salud (POS), 49019 (2013).
3. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013;382(9904):1575-86.
4. Duchan E, Patel DR. Epidemiology of autism spectrum disorders. *Pediatric Clinics of North America*. 2012;59(1):27-43.
5. Posada-Villa JA, Aguilar-Gaxiola SA, Magaña CG, Gómez LC. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia, 2003. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2004;33(3):241-62.
6. Lecavalier L. Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: Relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification. *Journal of autism and developmental disorders*. 2006;36(8):1101-14.
7. Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *Journal of autism and developmental disorders*. 2003;33(5):527-34.
8. 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-e21.
9. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*. 1943;2(3):217-50.
10. Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1944;117(1):76-136.
11. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological medicine*. 1981;11(01):115-29.
12. Rutter M. Diagnosis and definition of childhood autism. *Journal of autism and childhood schizophrenia*. 1978;8(2):139-61.
13. Association AP. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*: bookpointUS; 2013.

14. Lai M-C, Lombardo MV, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Subgrouping the Autism “Spectrum. *PLoS biology*. 2013;11(4):e1001544.
15. Nazeer A, Ghaziuddin M. Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatric Clinics of North America*. 2012;59(1):19-25.
16. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*. 2009;65(6):591-8.
17. Fisch GS, editor *Nosology and epidemiology in autism: classification counts*. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2012: Wiley Online Library.
18. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*. 2012;5(3):160-79.
19. Keyes KM, Susser E, Cheslack-Postava K, Fountain C, Liu K, Bearman PS. Cohort effects explain the increase in autism diagnosis among children born from 1992 to 2003 in California. *International journal of epidemiology*. 2012;41(2):495-503.
20. Mandy W, Chilvers R, Chowdhury U, Salter G, Seigal A, Skuse D. Sex differences in autism spectrum disorder: evidence from a large sample of children and adolescents. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(7):1304-13.
21. Hultman C, Sandin S, Levine S, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Molecular psychiatry*. 2010;16(12):1203-12.
22. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012;488(7412):471-5.
23. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;195(1):7-14.
24. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environmental health perspectives*. 2007:1482-9.
25. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*. 2013;309(6):570-7.
26. Caplan AL. Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:301-08.

27. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1183-215.
28. Rogers SJ. What are infant siblings teaching us about autism in infancy? *Autism Research*. 2009;2(3):125-37.
29. Howlin P, Moss P, Savage S, Rutter M. Social outcomes in mid-to later adulthood among individuals diagnosed with autism and average nonverbal IQ as children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013;52(6):572-81. e1.
30. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams K. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder—epilepsy and mortality. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2012;54(4):306-12.
31. Bilder D, Botts EL, Smith KR, Pimentel R, Farley M, Viskochil J, et al. Excess mortality and causes of death in autism spectrum disorders: a follow up of the 1980s Utah/UCLA autism epidemiologic study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(5):1196-204.
32. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*. 1985;21(1):37-46.
33. Senju A. Spontaneous theory of mind and its absence in autism spectrum disorders. *The Neuroscientist*. 2012;18(2):108-13.
34. Chung YS, Barch D, Strube M. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophrenia bulletin*. 2014;40(3):602-16.
35. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet*. 2014;383(9920):896-910.
36. Via E, Radua J, Cardoner N, Happé F, Mataix-Cols D. Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder? *Archives of general psychiatry*. 2011;68(4):409-18.
37. Radua J, Via E, Catani M, Mataix-Cols D. Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. *Psychological medicine*. 2011;41(07):1539-50.
38. Philip R, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012;36(2):901-42.
39. Hamilton AFdC. Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. *Developmental cognitive neuroscience*. 2013;3:91-105.

40. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain research*. 2011;1380:138-45.
41. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends in neurosciences*. 2008;31(3):137-45.
42. Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, Semendeferi K, Ahrens-Barbeau C, Hallet MJ, et al. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *Jama*. 2011;306(18):2001-10.
43. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *International Review of Psychiatry*. 2005;17(6):485-95.
44. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2011;156(3):255-74.
45. Baron-Cohen S. Autism and the technical mind. *Scientific American*. 2012;307(5):72-5.
46. Persico AM, Napolioni V. Autism genetics. *Behavioural brain research*. 2013;251:95-112.
47. Banerjee S, Riordan M, Bhat MA. Genetic aspects of autism spectrum disorders: insights from animal models. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8.
48. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. National Institute of Mental Health; Rockville, MD: 1976. DHEW Pub. No. ADM.76-338.
49. Berk M, Ng F, Dodd S, Callaly T, Campbell S, Bernardo M, et al. The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2008;14(6):979-83.
50. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic*. 1985;89(5):485-91.
51. Rapoport J, Conners C. RATING-SCALES AND ASSESSMENT INSTRUMENTS FOR USE IN PEDIATRIC PSYCHOPHARMACOLOGY RESEARCH-INTRODUCTION. US GOVERNMENT PRINTING OFFICE SUPT OF DOCUMENTS, WASHINGTON, DC 20402-9325; 1985.
52. Lee YJ, Oh SH, Park C, Hong M, Lee AR, Yoo HJ, et al. Advanced Pharmacotherapy Evidenced by Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2014;12(1):19-30.
53. Brentani H, de Paula CS, Bordini D, Rolim D, Sato F, Portolese J, et al. Autism spectrum disorders: An overview on diagnosis and treatment. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(SUPPL. 1):S62-S72.

54. Mahajan R, Bernal MP, Panzer R, Whitaker A, Roberts W, Handen B, et al. Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130(SUPPL. 2):S125-S38.
55. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag R-J, Escobar R, Schacht A, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;51(7):733-41.
56. Akins RS, Angkustsiri K, Hansen RL. Complementary and alternative medicine in autism: an evidence-based approach to negotiating safe and efficacious interventions with families. *Neurotherapeutics*. 2010;7(3):307-19.
57. Baghdadli A, Pascal C, Grisi S, Aussilloux C. Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2003;47(8):622-7.
58. Elbe D, Lalani Z. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012;21(2):130-46.
59. Nazeer A. Psychopharmacology of Autistic Spectrum Disorders in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America*. 2011;58(1):85-97.
60. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(5):314-21.
61. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2006;16(5):575-87.
62. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Child Neurology*. 2006;21(6):450-5.
63. Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry*. 1984;141(10).
64. Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD. *European child & adolescent psychiatry*. 2008;17(1):1-8.

65. Horrigan JP, Barnhill LJ, Courvoisie HE. Olanzapine in PDD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(9):1166-7.
66. Werry JS. HIGH-DOSE OLANZAPINE IN AN ADOLESCENT. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1999;38(5):497-8.
67. Potenza MN, Holmes JP, Kanesh SJ, McDougle CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1999;19(1):37-44.
68. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2001;40(8):887-94.
69. Malone RP, Delaney MA, Hyman SB, Cater JR. Ziprasidone in Adolescents with Autism: An Open-Label Pilot Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2007;17(6):779-90.
70. Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 1999;9(2):99-107.
71. Kolevzon A, Mathewson KA, Hollander E. Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(3):407-14.
72. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66(6):583-90.
73. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1996;53(11):1001-8.
74. Hollander E, Soorya L, Chaplin W, Anagnostou E, Taylor BP, Ferretti CJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(3):292-9.
75. Goldstein S, Schwebach AJ. The comorbidity of pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder: results of a retrospective chart review. *Journal of autism and developmental disorders*. 2004;34(3):329-39.

76. Nikolov R, Jonker J, Scahill L. Autistic disorder: Current psychopharmacological treatments and areas of interest for future developments. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006;28(SUPPL. 1):S39-S46.
77. Arnold LE. Atomoxetine reduces ADHD symptoms in children with autism spectrum disorder. *Evidence Based Mental Health*. 2012;ebmental-2012-100967.
78. Quintana H, Birmaher B, Stedje D, Lennon S, Freed J, Bridge J, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 1995;25(3):283-94.
79. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2000;30(3):245-55.
80. Autism P. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1266-74.
81. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011;53(9):783-92.
82. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, Anderson GM, Barbuoth M, Cohen D, et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(10):20508-42.
83. Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M. Epilepsy in autism: features and correlates. *The British Journal of Psychiatry*. 2011;198(4):289-94.
84. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2009;35(4):990-8.
85. Rezaei V, Mohammadi M-R, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh S-A, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010;34(7):1269-72.
86. Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, Calarge CA, Ellingrod VL, Haynes WG. Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers. *Current psychiatry reviews*. 2012;8(1):25.

87. Pharmaceutical OA. Abilify®
(Aripiprazole) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021713s004,021436s007lbl.pdf USA: FDA; 2005 [cited 2014 Dic].
88. Blankenship K, Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole for irritability associated with autistic disorder in children and adolescents aged 6-17 years. *Pediatric Health*. 2010;4(4):375-81.
89. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology*: American Psychiatric Pub; 2009.
90. DeLeon A, Patel NC, Lynn Crismon M. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clinical therapeutics*. 2004;26(5):649-66.
91. Oh J, Chang JG, Lee SB, Song D-H, Cheon K-A. Comparison of Aripiprazole and Other Atypical Antipsychotics for Pediatric Bipolar Disorder: A Retrospective Chart Review of Efficacy and Tolerability. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2013;11(2):72-9.
92. Akhtar NM, Khan AB. Prescriptions Into Practice: Aripiprazole (Abilify): A Novel Atypical Antipsychotic Medication. *Child and Adolescent Psychopharmacology News*. 2008;13(6):1-4.
93. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1110-9.
94. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533-40.
95. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(1):22-30.
96. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama*. 2009;302(16):1765-73.
97. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, et al. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1270-6.

98. Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M. A Head-to-Head Comparison of Aripiprazole and Risperidone for Safety and Treating Autistic Disorders, a Randomized Double Blind Clinical Trial. *Child Psychiatry and Human Development*. 2014;45(2):185-92.
99. Farmer CA, Aman MG. Aripiprazole for the treatment of irritability associated with autism. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011;12(4):635-40.

16. Anexos

Anexo 1: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Trastorno Autista

- | |
|---|
| <p>A Existe un total de 6 (o más) ítems de 1, 2 y 3, con por lo menos dos de 1, y uno de 2 y de 3:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las siguientes características:(a) importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales, como son contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social. (b) incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros adecuadas al nivel de desarrollo. (c) ausencia de la tendencia espontánea para compartir con otras personas disfrutes, intereses y objetivos (p. ej., no mostrar, traer o señalar objetos de interés). (d) falta de reciprocidad social o emocional.2. Alteración cualitativa de la comunicación manifestada al menos por dos de las siguientes características: (a) retraso o ausencia total del desarrollo del lenguaje oral (no acompañado de intentos para compensarlo mediante modos alternativos de comunicación, tales como gestos o mímica). (b) en sujetos con un habla adecuada, alteración importante de la capacidad para iniciar o mantener una conversación con otros. (c) utilización estereotipada y repetitiva del lenguaje o lenguaje idiosincrásico. (d) ausencia de juego realista espontáneo, variado, o de juego imitativo social propio del nivel de desarrollo.3. Patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados, manifestados por lo menos mediante una de las siguientes características:(a) preocupación absorbente por uno o más patrones estereotipados y restrictivos de interés que resulta anormal, sea en su intensidad, sea en su objetivo (b) adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales (c) manierismos motores estereotipados y repetitivos (p. ej., sacudir o girar las manos o dedos, o movimientos complejos del cuerpo) (d) preocupación persistente por partes de objetos |
| <p>B Retraso o funcionamiento anormal en por lo menos una de las siguientes áreas, que aparece antes de los 3 años de edad: 1 interacción social, 2 lenguaje utilizado en la comunicación social o 3 juego simbólico o imaginativo.</p> |
| <p>C El trastorno no se explica mejor por la presencia de un trastorno de Rett o de un trastorno desintegrativo infantil.</p> |

American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson, Barcelona, 2001.

Anexo 2: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR del Trastorno de Rett

A Todas las características siguientes:

1. Desarrollo prenatal y perinatal aparentemente normal.
2. Desarrollo psicomotor aparentemente normal durante los primeros 5 meses después del nacimiento.
3. Circunferencia craneal normal en el nacimiento.

B Aparición de todas las características siguientes después del período de desarrollo normal:

1. Desaceleración del crecimiento craneal entre los 5 y 48 meses de edad.
2. Pérdida de habilidades manuales intencionales previamente adquiridas entre los 5 y 30 meses de edad, con el subsiguiente desarrollo de movimientos manuales estereotipados (p. ej., escribir o lavarse las manos).
3. Pérdida de implicación social en el inicio del trastorno (aunque con frecuencia la interacción social se desarrolla posteriormente).
4. Mala coordinación de la marcha o de los movimientos del tronco.
5. Desarrollo del lenguaje expresivo y receptivo gravemente afectado, con retraso psicomotor grave.

American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson, Barcelona, 2001.

Anexo 3: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Trastorno desintegrativo infantil

A Desarrollo aparentemente normal durante por lo menos los primeros 2 años posteriores al nacimiento, manifestado por la presencia de comunicación verbal y no verbal, relaciones sociales, juego y comportamiento adaptativo apropiados a la edad del sujeto.

B Pérdida clínicamente significativa de habilidades previamente adquiridas (antes de los 10 años de edad) en por lo menos dos de las siguientes áreas:

1. Lenguaje expresivo o receptivo
2. Habilidades sociales o comportamiento adaptativo
3. Control intestinal o vesical
4. Juego
5. Habilidades motoras

C Anormalidades en por lo menos dos de las siguientes áreas:

1. Alteración cualitativa de la interacción social (p. ej., alteración de comportamientos no verbales, incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros, ausencia de reciprocidad social o emocional)
2. Alteraciones cualitativas de la comunicación (p. ej., retraso o ausencia de lenguaje hablado, incapacidad para iniciar o sostener una conversación, utilización estereotipada y repetitiva del lenguaje, ausencia de juego realista variado)

3. Patrones de comportamiento, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados, en los que se incluyan estereotipias motoras y manierismos

D El trastorno no se explica mejor por la presencia de otro trastorno generalizado del desarrollo o de esquizofrenia.

American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson, Barcelona, 2001.

Anexo 4: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Trastorno de Asperger

A Alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las siguientes características:

1. Importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales como contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social
2. Incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros apropiadas al nivel de desarrollo del sujeto
3. Ausencia de la tendencia espontánea a compartir disfrutes, intereses y objetivos con otras personas (p. ej., no mostrar, traer o enseñar a otras personas objetos de interés)
4. Ausencia de reciprocidad social o emocional

B Patrones de comportamiento, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados, manifestados al menos por una de las siguientes características:

1. Preocupación absorbente por uno o más patrones de interés estereotipados y restrictivos que son anormales, sea por su intensidad, sea por su objetivo
2. Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales
3. Manierismos motores estereotipados y repetitivos (p. ej., sacudir o girar manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo)
4. Preocupación persistente por partes de objetos

C El trastorno causa un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, laboral y otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D No hay retraso general del lenguaje clínicamente significativo (p. ej., a los 2 años de edad utiliza palabras sencillas, a los 3 años de edad utiliza frases comunicativas).

E No hay retraso clínicamente significativo del desarrollo cognoscitivo ni del desarrollo de habilidades de autoayuda propias de la edad, comportamiento adaptativo (distinto de la interacción social) y curiosidad acerca del ambiente durante la infancia.

F No cumple los criterios de otro trastorno generalizado del desarrollo ni de esquizofrenia.

American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson, Barcelona, 2001.

Anexo 5: Criterios diagnósticos DSM-5 de Trastorno del Espectro del Autismo

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):

4. Las deficiencias en la reciprocidad socioemocional, varían, por ejemplo, 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.
5. 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.
6. 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.

B Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos pero no exhaustivos):

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. Híper- 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).

C Los síntomas han 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).
D	Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual.
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 trastorno del espectro del autismo con frecuencia coinciden; para hacer diagnósticos de comorbilidades de un trastorno del espectro del autismo y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.

American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. American Psychiatric Publishing, 2014.

Anexo 6: Escala de Jadad

		SÍ (1)	NO (0)
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?		
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?		
3	¿El estudio se describe como doble ciego?		
4	¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?		
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?		
	TOTAL		

Traducido del inglés: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17: 1-12.

Anexo 7: Formato para la extracción sistemática de los datos

Título	
Primer autor	
País, año	
No. Referencia	
Métodos	<i>Enmascaramiento</i>
	<i>Tipo intervención</i>
	<i>Tipo comparación</i>
	<i>Tipo Medida Resultados</i>
	<i>Tiempo de seguimiento</i>
Participantes	<i>N=</i>
	<i>n varones</i>
	<i>Criterios Dx</i>
Intervenciones	<i>n cada grupo</i>
	<i>Dosis empleadas</i>
Resultados	
Conclusiones	
Puntaje Escala de Jidad	
Anotaciones	

Anexo 8: Resultados de la búsqueda, Bases de datos primarias

	Título de la referencia	Base de datos					Comentario
		1	2	3	4	5	
1	A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial.		X				No Comparado con Placebo
2	A Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study of Aripiprazole in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder	X	X	X			APROBADO
3	A potpourri of timely topics.		X				Otro tema
4	A prospective open-label study of aripiprazole in fragile X syndrome.	X	X		X	X	Open label
5	A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder	X	X	X		X	APROBADO
6	A retrospective review of the effectiveness of aripiprazole in the treatment of sensory abnormalities in autism.		X				Retrospectivo
7	A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders.		X				Revisión Sistemática
8	A trial of D-cycloserine to treat stereotypies in older adolescents and young adults with autism spectrum disorder			X		X	Otro medicamento
9	Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis					X	Otro tema
10	Antipsychotic drugs and children: The good, the bad, and what to do about it.		X				Revisión
11	Antipsychotics.		X				Capítulo libro
12	Aripiprazole as adjunctive therapy for patients with major depressive disorder: Overview and implications of clinical trial data.		X		X		Otra enfermedad
13	Aripiprazole decreases irritability in 12 out of 14 youth with autism spectrum disorders.		X				Serie de casos
14	Aripiprazole improved obsessive compulsive symptoms in Asperger's disorder.		X				Otra enfermedad
15	Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome.		X				Revisión
16	Aripiprazole in Childhood and Adolescence for Tourette Syndrome.		X				Otra enfermedad
17	Aripiprazole in Children and Adolescents: Clinical Experience.		X				Serie de casos
18	Aripiprazole in pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder: a 14-week, prospective, open-label study.	X					Open label
19	Aripiprazole in the treatment of challenging behavior in adults with autism spectrum disorder.		X		X		Adultos
20	Aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric patients.		X		X		Revisión
21	Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder	X	X	X			APROBADO
22	Aripiprazole in the treatment of irritability in pediatric patients (aged 6-17 years) with autistic disorder:	X	X	X			Open label
23	Aripiprazole monotherapy in children and young adolescents with pervasive developmental disorders: A retrospective study.		X		X		Retrospectivo
24	Aripiprazole to treat irritability associated with autism: A placebo-controlled, fixed-dose trial					X	Es el mismo 2
25	Aripiprazole treatment of Asperger's syndrome in the acute psychiatric setting: Case report.		X				Reporte de caso
26	Aripiprazole treatment of irritability associated with autistic disorder and the relationship between prior antipsychotic exposure, adverse events, and weight	X	X	X		X	Análisis del 2 y el 21

	change.						
27	Aripiprazole use in children and adolescents: A case series			X			Serie de casos
28	Aripiprazole use in individuals with intellectual disability and psychotic or behavioral disorders: A case		X				Reporte de caso
29	Asperger Bozuklu ğu Olan Bir Ergende Aripiprazol. / Aripiprazole in an adolescent with Asperger's disorder.		X				Reporte de caso
30	Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: Safety guidelines and recommendations.		X				Guía clġnica
31	Atypical antipsychotic use among Medicaid-insured children and adolescents: Duration, safety, and monitoring implications.		X				Otro tema
32	Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders.		X				Otro medicamento
33	Autism and other pervasive developmental disorders.		X				Capġtulo libro
34	Baseline factors predicting placebo response to treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders: A multisite randomized clinical trial			X		X	Otro medicamento
35	Body mass index change in autism spectrum disorders: Comparison of treatment with risperidone and aripiprazole.		X				Otro tema
36	Brief report: Pilot single-blind placebo lead-in study of acamprosate in youth with autistic disorder.					X	Otro medicamento
37	Case series: Melatonin induced agitation in three patients with intellectual disability.		X				Reporte de caso
38	Clinical Effects and Adverse Reactions of Off-Label Use of Aripiprazole in Children and Adolescents with Developmental Disabilities.		X				Retrospectivo
39	Cognitive training for supported employment: 2-3 Year outcomes of a randomized controlled trial			X			Otro tema
40	Commentary on: Review of the pharmacotherapy of irritability of autism: A skeptic's view on second generation antipsychotics in autism.		X				Revisión
41	Decision making and antipsychotic medication treatment for youth with autism spectrum disorders: Applying guidelines in the real world.		X				Otro tema
42	Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder			X			Otra enfermedad
43	Effective Health Care: Efficacy and Comparative Effectiveness of Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: Executive Summary; Jan 2007		X				Otro tema
44	Effectiveness and tolerability of switching to aripiprazole from risperidone in subjects with autism spectrum disorders: a prospective open-label study.	X	X				Open label
45	Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in Children with Pervasive Developmental Disorders and serious behavioral problems	X	X	X			Otro medicamento
46	Efficacitġ des traitements pharmacologiques dans les troubles envahissants du dġveloppement: Une revue de la littġrature. / Pharmacological treatments in patients with pervasive developmental disorders: A review.		X				Revisión
47	Focus on aripiprazole: A review of its use in child and adolescent psychiatry.		X				Revisión
48	Friends not foes: Combined risperidone and behavior therapy for irritability in autism.		X				Otro medicamento
49	Gli antipsicotici di seconda generazione in etġ evolutiva: Prevalenza d'uso, evidenze di efficacia, tollerabilitġ e problemi aperti. / Second generation antipsychotics (SGAs) in children and adolescents: Prescription, efficacy, safety and open questions.		X				Revisión
50	Increase in valproic acid levels during riluzole treatment in an adolescent with autism.		X				Otro tema
51	Issues in the management of challenging behaviors of adults with autism spectrum disorder.		X		X		Adultos
52	Lack of effect of stimulant combination with second-generation antipsychotics on weight gain, metabolic changes, prolactin levels, and sedation in youth with clinically relevant aggression or oppositionality.	X					Otro medicamento

53	Line-item analysis of the aberrant behavior checklist: Results from two studies of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder	X	X	X			Análisis del 2 y el 21
54	Long-term aripiprazole in youth with developmental disabilities including autism.		X				Retrospectivo
55	Long-term safety and adverse events of risperidone in children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders.		X				Otro medicamento
56	Low-dose abilify and the treatment of disruptive behaviors in children with autism spectrum disorders.		X				Serie de casos
57	Lurasidone treatment in a child with autism spectrum disorder with irritability and aggression.		X				Otro medicamento
58	Managing disruptive and compulsive behaviors in adult with autistic disorder with gabapentin.		X				Otro medicamento
59	Medication and Parent Training in Children With Pervasive Developmental Disorders and Serious Behavior Problems: Results From a Randomized Clinical Trial	X	X	X		X	Otro medicamento
60	NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead			X			Otro tema
61	Pharmacologic treatment of autism and related disorders			X			Revisión
62	Pharmacotherapeutics of Tourette syndrome and stereotypies in autism			X			Otra enfermedad
63	Prescribing antipsychotics for children and adolescents			X			Revisión
64	Psychopharmacologic management of serious behavioral disturbance in ASD.		X				Revisión
65	Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder.		X				Revisión
66	Psychotropic Medications in Children with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Synthesis					X	Revisión Sistemática
67	Research units of pediatric psychopharmacology (RUPP) autism network randomized clinical trial of parent training and medication: One-year follow-up	X		X			Otro medicamento
68	Response to second generation antipsychotics in youth with comorbid bipolar disorder and autism spectrum disorder.	X	X				Otra enfermedad
69	Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors.		X				Otro medicamento
70	Review of the pharmacotherapy of irritability of autism		X	X			Revisión
71	Risperidone and parent training in pervasive developmental disorders: Comment.		X				Otro medicamento
72	Risperidone or aripiprazole in children and adolescents with Autism and/or intellectual disability: A Bayesian meta-analysis of efficacy and secondary effects.		X				Revisión Sistemática
73	Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: A 52-week, open-label, multicenter study	X	X	X		X	Open label
74	Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric subjects (6-17 years Old): Results from a pooled analysis of 2 studies			X		X	Análisis del 2 y el 21
75	Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: A review of the randomized controlled studies.		X				Revisión
76	Self-injurious behavior in people with intellectual disability.		X				Otra enfermedad
77	Studies shed light on risks and trends in pediatric antipsychotic prescribing.		X				Revisión
78	Switching to aripiprazole in subjects with Pervasive Developmental Disorders showing tolerability issues with risperidone.		X				Otro medicamento
79	The effectiveness of aripiprazole in the management of problem behavior in people with intellectual disabilities, developmental disabilities and/or autistic spectrum disorder-A systematic review.		X				Revisión Sistemática
80	The effects of aripiprazole on electrocardiography in children with pervasive developmental disorders.	X	X				Open label

81	Traitement pharmacologique des comportements problématiques associés aux troubles du spectre autistique: Revue de la littérature. / Pharmacologic treatment of behavioural disturbances in autism spectrum disorders:	X				Revisión
82	Translating the Rosetta Stone of N-acetylcysteine.	X				Otro medicamento
83	Trial design challenges when combining medication and parent training in children with pervasive developmental disorders		X			Otro medicamento
84	Uporaba tre_e generacije antipsihotika u dje_joj i adolescentnoj dobi. / The use of third-generation antipsychotics in children-New findings.	X				Revisión
85	Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder		X			Revisión
86	Waxing-and-waning catatonia after intermittent exposure to aripiprazole in a case of autism and bipolar disorder.	X				Reporte de caso
87	Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents.	X				Revisión

Bases de Datos: 1. PubMed; 2. PsycNET; 3. EMBASE; 4. EbscoHOST; 5. Cochrane

Anexo 9: Resultados de la búsqueda, ClinicalTrials.gov

	<i>Título</i>	<i>Estado</i>	<i>Comentario</i>
1	Study of Aripiprazole to Treat Children and Adolescents With Autism	Completado, con resultados	Estudio abierto
2	Biomarkers in Autism of Aripiprazole and Risperidone Treatment (BAART)	Reclutando	Otro tema
3	Aripiprazole in Children With Autism: A Pilot Study	Completado, sin resultados	Estudio piloto abierto
4	Evaluating the Effectiveness of Aripiprazole and D-Cycloserine to Treat Symptoms Associated With Autism	Desconocido	Otro medicamento
5	Efficacy of Aripiprazole Versus Placebo in the Reduction of Aggressive and Aberrant Behavior in Autistic Children	Completado, sin resultados	Estudio abierto
6	FMRI Brain Activation of Aripiprazole Treatment in Autism Spectrum Disorders	Completado, con resultados	Otro tema
7	Study of Aripiprazole in the Treatment of Children and Adolescents With Autistic Disorder (AD)	Completado, con resultados	Referencia 93, ingresado previamente
8	Study of Aripiprazole in the Treatment of Children and Adolescents With Autistic Disorder (AD)	Completado, con resultados	Referencia 94, ingresado previamente

9	A Short Treatment Study of Aripiprazole in Pediatric Patients With Autistic Disorder	Reclutando	Sin resultados
10	A Long-term, Extended Treatment Study of Aripiprazole in Pediatric Patients With Autistic Disorder	Reclutando	Sin resultados
11	An Open-Label Trial of Aripiprazole in Autism Spectrum Disorders	Completado, sin resultados	Estudio abierto
12	Phase IV Long-term Maintenance Study of Aripiprazole in the Treatment of Irritability Associated With Autistic Disorder	Completado, con resultados	Referencia 95, ingresado previamente
13	Study of Aripiprazole in the Treatment of Serious Behavioral Problems in Children and Adolescents With Autistic Disorder (AD)	Completado, con resultados	Estudio abierto
14	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Aripiprazole	Reclutando	Sin resultados
15	A Study of Aripiprazole in Children and Adolescents With Asperger's and Pervasive Developmental Disorder.	Completado, sin resultados	Estudio abierto
16	Milnacipran in Autism and the Functional Locus Coeruleus and Noradrenergic Model of Autism	Completado, sin resultados	Otro medicamento
17	1/2-MC4R Genotype and Pediatric Antipsychotic Drug- Induced Weight Gain	Aún sin reclutar	Otro tema
18	RUPP PI PDD: Drug and Behavioral Therapy for Children With Pervasive Developmental Disorders	Completado, sin resultados	Otro tema
19	Metabolic Effects of Antipsychotics in Children	Completado, sin resultados	Otro tema