

Presentación simultánea de trastornos del espectro autista y de síntomas de déficit de atención e hiperactividad

GERMÁN VÉLEZ^{1A}, MARIA CAMILA VÉLEZ FLÓREZ^{1B} Y ROBERTO CHASKEL^{2AC}

RESUMEN

Presentación simultánea de trastornos del espectro autista y de síntomas de déficit de atención e hiperactividad. Los trastornos del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) son un reto diagnóstico y terapéutico en su presentación simultánea. Existen síntomas comunes con orígenes diversos que interactúan para contribuir en esta presentación. Es indispensable abordar interdisciplinariamente estos casos y adaptar las aproximaciones terapéuticas con el propósito de lograr resultados favorables en su funcionalidad y cada uno de sus síntomas comórbidos. **Palabras clave:** *trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno del espectro autista, tratamiento, diagnóstico diferencial.*

ABSTRACT

The Co-Occurrence of autistic spectrum disorders and attention deficit hyperactivity symptoms. The Co-Occurrence of autistic spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder is both a diagnostic and a therapeutic challenge. Common symptoms with diverse origins interact to contribute to this presentation. These cases require an interdisciplinary approach and an adaptation of the therapeutic approaches to achieve favourable results in its functionality and in each of its comorbid symptoms. **Keywords:** *Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, Treatment, Differential Diagnosis.*

RESUM

Presentació simultània de trastorns de l'espectre autista i de símptomes de déficit d'atenció i hiperactivitat. Els trastorns de l'espectre autista (TEA) i el trastorn per déficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) són un repte diagnòstic i terapèutic quan es presenten simultàniament. Existeixen símptomes comuns amb orígens diversos que interactuen per contribuir a aquesta presentació. És indispensable abordar interdisciplinàriament aquests casos i adaptar les aproximacions terapèutiques amb el propòsit d'assolir resultats favorables en la funcionalitat i la qualitat de vida dels seus cuidadors. **Paraules clau:** *trastorn per déficit d'atenció i hiperactivitat, trastorn de l'espectre autista, tractament, diagnòstic diferencial.*

Introducción

Las presentaciones fenotípicas de los trastornos mentales se han ido redefiniendo de acuerdo a la evidencia científica, los avances tecnológicos y la experiencia de grupos de profesionales de la salud en un contexto global e interdisciplinario (Cuthbert e Insel, 2013; McGorry, Purcell, Hickie, Yung, Pantelis y Jackson, 2007; Frances y Widiger, 2012).

Debido a que son pocos los diagnósticos que cumplen de manera estricta los requisitos fisiopatológicos y etiológicos diferenciales para ser considerados entidades independientes, se han creado categorizaciones basadas en la cumplimiento de criterios o listas de chequeo. Esto ha permitido hacer diagnósticos diferenciales para encaminar el enfoque terapéutico (American Psychiatric Association [APA], 2013).

¹Médico/a ²Especialista en Psiquiatría Infantil y Adolescencia, Jefe del Servicio de Psiquiatría Infantil, Hospital Militar Central ^AUniversidad Militar Nueva Granada, Bogotá (Colombia) ^BUniversidad del Rosario, Bogotá (Colombia) ^CUniversidad El Bosque, Universidad de los Andes, Bogotá (Colombia).

Contacto: germanevelezf@gmail.com

Recibido: 27/3/18 - Aceptado: 4/3/19

El Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM) publicado por la APA es de gran importancia para el diagnóstico clínico y la investigación a nivel internacional, sobre todo en relación a los temas controversiales que han surgido en los procesos de revisión, como en el caso de los trastornos del espectro autista. Además del DSM, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), también se caracteriza por contar con divisiones artificiales basadas en conjuntos de síntomas transversales (Cuthbert e Insel, 2013).

Estas clasificaciones no necesariamente tienen en cuenta el curso de la enfermedad. Además, el dinamismo y la complejidad de los temas que le competen a la salud mental conllevan a que, en ocasiones, más de una entidad nosológica presente síntomas compartidos con grupos diagnósticos, síntomas que frecuentemente tienen origen multifactorial y diverso en cada individuo.

En el caso del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), su prevalencia varía del 2 al 18 % según los criterios diagnósticos y la población estudiada. La prevalencia en la población escolar específicamente se estima entre el 8 % y el 11 %, lo que lo hace una de las patologías más comunes de la infancia (Barbaresi et al., 2004; Danielson, Bitsko, Ghandour, Holbrook, Kogan y Blumberg, 2018; Subcommittee on Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder, 2011). Un metaanálisis de 175 estudios que incluyó un poco más de un millón de sujetos durante 36 años en una distribución geográfica amplia (Europa, Asia, Norteamérica), estimó una prevalencia de TDAH de 7,2 % (Thomas, Sanders, Doust, Beller y Glasziou, 2015). En cuanto al TEA, la prevalencia reportada también varía según la metodología y la población evaluada. Una revisión sistemática del 2010, reporta una prevalencia global de 7,6 por cada 1000 (1 en 132) (Baxter, Brugha, Erskine, Scheurer, Vos y Scott, 2015). En virtud de lo señalado, el TEA y el TDAH son entidades muy representativas y estudiadas en la psiquiatría infantil. Aun así, no dejan de ser un reto diagnóstico y terapéutico, sobre todo en su presentación simultánea.

Presentación clínica

Es importante hacer referencia al TEA debido a su alto impacto en la salud pública, en especial por los costos que representa. En el 2010, el Autism and Developmental Disabilities Monitoring estimó una prevalencia en niños de 8 años de 14,7 por cada 1000 (1 en 68) (Christensen et al., 2016), aproximadamente uno de cada 42 niños y una en 189 niñas (Blumberg, Bramlett, Kogan, Schieve, Jones y Lu, 2013). Tanto el TDAH como el TEA han reportado un aumento importante de su prevalencia en los últimos 10 años (Antshel, Zhang-James, Wagner, Ledesma y Faraone, 2016). No está claro si este aumento se debe a los cambios en los criterios diagnósticos, las metodologías de estudio, un aumento de su incidencia o una combinación de las tres (Fombonne, 2009). Se ha encontrado que los factores sociales y culturales influyen en el diagnóstico y la aceptabilidad de las herramientas utilizadas (Masi, DeMayo, Glozier y Guastella, 2017). Además, el aumento en el diagnóstico en personas con capacidad intelectual promedio o por encima del promedio amplía el espectro y las posibilidades diagnósticas.

En pacientes con TEA, el TDAH es la comorbilidad más común, presentándose en 40-70 % de los casos. El 15-25 % de jóvenes con TDAH presentan rasgos y síntomas de TEA y 12,4 % tienen diagnóstico de TEA (Joshi et al., 2017). Por lo tanto, es importante reconocer los casos de TEA con síntomas de TDAH, debido a que hay un mayor compromiso del funcionamiento general por déficits en el procesamiento social, alteraciones del funcionamiento adaptativo, problemas motores, pobre control ejecutivo y alteraciones en los procesos mentales que dificultan la autorregulación física, cognitiva y emocional necesarias para mantener comportamientos dirigidos a un objetivo (Pennington y Ozonoff, 1996).

Existe evidencia que apoya la superposición de diferentes aspectos del TEA y TDAH como los factores de riesgo, los aspectos neuropsicológicos y las neuroimágenes. Si bien se pueden asociar algunos factores ambientales (exposición al alcohol, el humo del cigarrillo, el desequilibrio hormonal y factores de riesgo pre /

perinatal [PPFs]) a la presentación independiente de estas entidades, es poco probable que a estos se le pueda atribuir influencia sobre la presentación simultánea (Oerlemans, Burmanje, Franke, Buitelaar, Hartman y Rommelse, 2016). Además, existe evidencia de genes pleiotrópicos, polimorfismos de un solo nucleótido, deleciones y duplicaciones que confieren un riesgo común (Antshel et al., 2016).

En cuanto a las neuroimágenes, se han encontrado similitudes y diferencias entre pacientes con TDAH y TEA. Hallazgos en resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral han evidenciado una reducción del volumen del cerebelo posterior derecho específico para TDAH (Lim et al., 2015); región conectada con las estructuras de los ganglios corticales y basales prefrontales. Esto sugiere un probable retraso en la maduración de estas regiones, lo que podría dar lugar a déficit de atención, función ejecutiva y memoria de trabajo (Shaw, Malek, Watson, Sharp, Evans y Greenstein, 2012). En el TEA, el aumento en el giro temporal medio / superior izquierdo (Stoodley y Schmahmann, 2009); región importante para el lenguaje y la comunicación social (Pelphrey, Viola y McCarthy, 2004). Tanto los síntomas de TDAH y TEA se correlacionaron negativamente con el giro frontal inferior izquierdo, área clave en el procesamiento del lenguaje, la inhibición y el control de la atención (Antshel et al., 2016).

Por otra parte, el compromiso de la función ejecutiva, motora y social se presenta en ambas entidades. El TEA se asocia a la inflexibilidad cognitiva y en el TDAH con la desinhibición cognitiva. Los déficits de imitación se observan solo en TEA debido a complejos déficits de integración sensorio-motora. En el TDAH, el control motor se ve afectado por la impulsividad. Los jóvenes con TEA y TDAH se evidenciaron más deteriorados que los TEA en pruebas de emoción y reconocimiento afectivo de la prosodia (Lawson et al., 2015).

Es importante no confundir conductas propias del autismo como las conductas estereotipadas y repetitivas con la hiperactividad propia del TDAH o la preferencia por objetos inanimados o intereses restringidos al ignorar los estímulos sociales, por inatención típica del

TDAH (Murray, 2010). Los individuos con TEA tienen dificultades para el reconocimiento del lenguaje y para atender sonidos socialmente relevantes (Cepione et al., 2003), lo cual aumenta la dificultad para diferenciar síntomas comportamentales como exclusivos de alguna de las dos entidades nosológicas.

Diagnóstico

Los trastornos del espectro autista (TEA), cuya definición se modificó en el DSM-5 (APA, 2013), pasaron de ser un conjunto de múltiples diagnósticos independientes (trastorno autista, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo infantil, trastorno de Asperger) a ser una sola entidad, un espectro con gran variabilidad en la severidad y matices sintomáticos, ampliándose y reduciendo la especificidad de los síntomas (Oerlemans et al., 2014). En cuanto al TDAH, en el DSM-5 se da mayor importancia a la persistencia de los síntomas en el adulto y se admitió un menor número de síntomas para hacer el diagnóstico en los menores de edad. Además, se aumentó el límite de edad para aceptar el inicio de la sintomatología en el diagnóstico de TDAH de los siete a los 12 años, debido a la dificultad para recordar la edad de inicio de los síntomas en paciente mayores (APA, 2013).

A diferencia del DSM-IV (APA, 1994), cuyo requerimiento era evidenciar la disfunción, en el DSM-5 se indica una disminución en la calidad del desempeño en los diferentes ámbitos y/o lugares. El diagnóstico del TDAH y TEA se basa en la observación de síntomas comportamentales: dos categorías en el caso de TEA (1, déficit en la comunicación y la interacción social y 2, patrones restrictivos y repetitivos de comportamientos e intereses) y dos categorías para el TDAH (1, inatención y 2, hiperactividad y/o impulsividad). En la presentación de estas patologías puede predominar una de las categorías o presentarse de forma combinada.

En el TEA existe gran heterogeneidad, la cual se indica con los especificadores para severidad y condiciones asociadas (incapacidad intelectual, alteraciones en el lenguaje, etc.). Además, se presentan síntomas como la inatención, la hiperactividad y la impulsividad. Se ha evidenciado que el 40 % de preescolares (Gadow,

DeVincent, Pomeroy y Azizian, 2004) y 50 % de escolares (Gadow, DeVincent, Pomeroy y Azizian, 2005) con TEA cumplen criterios diagnósticos para TDAH. Ahora es posible realizar el diagnóstico de TEA en el contexto de TDAH, lo que no era aceptable según los DSM anteriores. Sin embargo, el TEA mantiene su jerarquía por su gravedad e importancia en cuanto a morbilidad e impacto en el paciente y en su entorno. Es importante anotar que, según las directrices del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, 2017) sobre el autismo, no hay ningún instrumento específico recomendado para su diagnóstico y se anota que se trata de uno clínico por un médico con experiencia en éste.

El DSM-5 no incluye criterios de exclusión con TEA por la co-ocurrencia de síntomas de TDAH, a pesar de que exige que los síntomas de TDAH no deben ser resultado de otras condiciones como la ansiedad, el abuso de sustancias, los trastornos disociativos o de la personalidad. En los casos donde se cumplen los criterios diagnósticos para ambas entidades, se considera que se trata de TEA con síntomas de TDAH. En algunos casos, se encuentran rasgos autistas en personas con diagnóstico de TDAH por la importancia que tiene la atención en el comportamiento, en el aprendizaje y en el desarrollo de conductas sociales. También se han asociado los trastornos del estado de ánimo $OR = 3,9$ (95 % CI 3,0 - 5,1), trastornos de ansiedad, $OR = 4,0$ (95 % CI 3,0 - 5,2) y abuso de sustancias $OR = 4$ (95 % CI 2,8 - 5,8) (Fayyad et al., 2007).

Tratamiento

Para realizar un manejo adecuado e integral de pacientes con TEA y TDAH concomitante se deben tener en cuenta factores como las habilidades cognoscitivas, el lenguaje, el apoyo familiar y el desempeño escolar. Los pacientes con mejor pronóstico son aquellos que reciben apoyo de sus padres, tienen un coeficiente intelectual mayor de 70 y reciben intervención desde temprana edad (Anderson, Liang y Lord, 2014).

Terapias no farmacológicas

La presentación simultánea de TDAH y TEA

representa mayor compromiso funcional en comparación a su presentación aislada. Además, se ha evidenciado una menor respuesta a tratamientos psicofarmacológicos (Carrasco-Romero y De Cabo-De La Vega, 2015). En consecuencia, una vez identificados los factores protectores y de riesgo, es de gran importancia el manejo integral con intervenciones psicosociales óptimas con objetivos claros (Davis y Kollins, 2012). Las intervenciones psicoterapéuticas en TDAH/TEA en combinación con terapias farmacológicas han demostrado ser más eficaces en algunos escenarios (Young y Findling, 2015).

Terapia comportamental

Applied behavior analysis (ABA) es una de las intervenciones tempranas en preescolares con TEA que debe aplicarse en el hogar y la escuela (Smith y Ladarola, 2015), tenga o no comorbilidad con TDAH (Antshel et al., 2016). En escolares, aunque no hay evidencia suficiente para manejo de TDAH/TEA, es imperativo incluir un componente escolar para la terapia de TDAH/TEA efectiva. Para manejo de TDAH en escuela primaria, se recomiendan intervenciones basadas en la evidencia, como las estrategias proactivas (por ejemplo, enseñanza sistemática de las reglas del aula), el refuerzo con fichas, las calificaciones diarias, etc. (DuPaul, Gormley y Laracy, 2014).

Terapias como *Internet-based support and coaching* (IBSC), que abordan temas como técnicas de estudio, rutinas diarias, desarrollo de habilidades, etc., han mostrado mejoría en sentido de la coherencia, autoestima y calidad de vida (Wentz, Nydén y Krevers, 2012). Sin embargo, la mayoría de estudios se encuentran limitados por el tamaño y diseño de la investigación (Antshel et al., 2016).

Pacientes con TDAH y TEA presentan comúnmente trastorno del sueño, especialmente cuando estas patologías son comórbidas. La evidencia sugiere que intervenciones como consultas y seguimiento telefónico pueden reducir significativamente los trastornos de sueño y mejorar los problemas conductuales a los tres y seis meses (Papadopoulos, Sciberas, Hiscock, Mulraney, McGillivray y Rinehart, 2015).

Capacitación en habilidades sociales

En edad escolar, el entrenamiento en habilidades sociales posee un resultado positivo en dificultades sociales propias del autismo. En cambio, según Cochrane, no hay evidencia suficiente que indique que este tipo de intervenciones conduzcan a mejor capacidad social en jóvenes con TDAH (Carrascosa-Romero y De Cabo-De La Vega, 2015). No obstante, un estudio dirigido por Kevin Antshel evaluó la efectividad de la terapia en habilidades sociales en relación con niños con TEA con comorbilidades psiquiátricas, donde evidenció que los niños con TEA y trastorno de ansiedad comórbido mejoraron con la capacitación en habilidades sociales, pero los niños con TEA y TDAH comórbido no (Antshel et al., 2011).

Entrenamiento conductual de los padres

La participación de los padres en las intervenciones durante la infancia temprana ha demostrado ser muy efectiva, debido a su impacto favorable en el aprendizaje de la comunicación social y el desarrollo de las funciones ejecutivas (Carrascosa-Romero y De Cabo-De La Vega, 2015). Se recomiendan intervenciones grupales para los padres de pacientes con TDAH que eduquen sobre estrategias para el manejo de comportamientos de sus hijos (por ejemplo, reducir el comportamiento impulsivo, aumentar el enfoque en las tareas). Por el contrario, en TEA se recomienda educación a los padres de manera individual para proporcionar a ellos herramientas para promover el desarrollo de habilidades del niño (por ejemplo, mejorar dificultades sociales, aumentar los intentos de comunicación) (Davis y Kollins, 2012). Es decir, los programas tradicionalmente diseñados para TEA pueden beneficiarse de la enseñanza de las habilidades de crianza y los programas diseñados para intervenciones en TDAH pueden enriquecerse adicionando un enfoque de desarrollo de habilidades individuales para generar una terapia adecuada en estas patologías comórbidas (Davis y Kollins, 2012).

La medicina complementaria y alternativa (MCA)

La medicina complementaria y alternativa (MCA) es común en el TDAH (19 %) y aún más en TEA (82 %) (Huang, Seshadri, Matthews y

Ostfeld, 2013). Sin embargo, los padres de jóvenes con TEA refieren que su médico de atención primaria no tiene conocimientos de MCA (Huang et al., 2013; Liptak, et al., 2006). Por lo tanto, cualquier intervención para niños con TEA/TDAH debe indagar y asesorar a los padres sobre el uso de intervenciones de MCA.

Terapia psicofarmacológica

El creciente interés en esta presentación dual representa un reto, no solo diagnóstico, sino terapéutico, por la relativa eficacia de manejo farmacológico con los agentes usados en TDAH (Young y Findling, 2015). Esto ha llevado a realizar múltiples estudios en medicamentos como los antipsicóticos atípicos, el metilfenidato, la atomoxetina, el guanfacina, entre otros, en el manejo de los síntomas de TDAH en TEA. El tratamiento farmacológico basado en la evidencia para los niños y niñas con TEA es muy limitado, sobre todo por los potenciales efectos adversos, que son más frecuentes en esta población (Aman, Farmer, Hollway y Arnold, 2008). Una revisión sistemática del metilfenidato en niños con TEA no pudo evaluar adecuadamente los efectos adversos porque se excluyó a los niños intolerantes a éste (Sturman, Deckx y van Driel, 2017). Además, los estudios de los agonistas adrenérgicos alfa-2 son limitados y los tamaños de las muestras son pequeños (Scahill et al., 2015; Ghanizadeh, 2013) y la evidencia de agentes anticonvulsivos (valproato, topiramato, lamotrigina) se limita a estudios pequeños, abiertos o de observación (Hollander, Dolgoff-Kaspar, Cartwright, Rawitt y Novotny, 2001).

El manejo farmacológico debe ser parte de un abordaje integral e interdisciplinario, con el propósito de lograr resultados que mejoren la funcionalidad del paciente y la calidad de vida de sus cuidadores, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios que ello conlleva. Es importante la valoración, seguimiento e intervención por parte de pediatría, neurología pediátrica, psiquiatría infantil, genética, terapia de lenguaje, terapia ocupacional y trabajo social (Carbone, Farley y Davis, 2010). Si bien no hay tratamiento farmacológico resolutivo para los síntomas centrales del autismo, el tratamiento se enfoca en el control de los síntomas más in-

terferentes, dependiendo de la presentación y la severidad. Los antipsicóticos atípicos han demostrado eficacia, al igual que el metilfenidato y los alfa-2, agonistas como la atomoxetina, a los síntomas de TDAH independiente del diagnóstico de base (Marquand, De Simoni, O'daly, Williams, Mourão-Miranda y Mehta, 2011). Existe una fuerte evidencia de que los estimulantes y la risperidona son beneficiosos para la hiperactividad y, sin embargo, la evidencia es limitada para otros antipsicóticos atípicos (Huffman, Sutcliffe, Tanner y Feldman, 2011).

Otros medicamentos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina y los anticonvulsivantes aparentemente no son efectivos y los resultados de los estudios no son concluyentes (Hollander et al., 2001; Leskovec, Rowles y Findling, 2008). Hay múltiples propuestas farmacológicas en estudio en la actualidad que podrían funcionar de acuerdo a los mecanismos fisiopatológicos identificados. Es fundamental considerar abordajes terapéuticos individualizados, debido a la amplia heterogeneidad fenotípica y genética del TEA y las alternativas para su manejo (Young y Findling, 2015)

Antipsicóticos. El aripiprazol está autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para el manejo de la irritabilidad en niños de seis a 17 años con diagnóstico de TEA (FDA, 2014). Sus efectos adversos incluyen fatiga, vómito, somnolencia, aumento de peso, temblor y síntomas extrapiramidales (Ching y Pringsheim, 2012). Además, se asocia al desarrollo de alteraciones en el control de impulsos y comportamientos compulsivos (FDA, 2016), lo que presenta un reto adicional en los niños con alteraciones cognitivas o del lenguaje.

Además, el aripiprazol y la risperidona han sido investigadas extensamente y han mostrado eficacia en el manejo de la irritabilidad, las estereotipias y la hiperactividad en los niños y niñas con TEA. Estos medicamentos son los únicos aprobados por la FDA (McVoy y Findling, 2009). Se ha planteado el inconveniente de efectos adversos metabólicos como el aumento de peso, la dislipidemia y la hiperglucemia como limitaciones para su uso (Ching y Pringsheim, 2012). En cuanto a la risperidona, específicamente los

efectos adversos son leves y resuelven en unas pocas semanas (McCracken et al., 2002). La risperidona es el antipsicótico más usado para el manejo de las conductas maladaptativas en niños con TEA (McVoy y Findling, 2009). Estudios aleatorizados demuestran la respuesta positiva de la risperidona para las conductas disruptivas en individuos con autismo (Fung et al., 2016; McPheeters et al., 2011; Dove, Warren, McPheeters, Taylor, Sathe y Veenstra-VanderWeele, 2012) y se ha demostrado que el efecto es mantenido a largo plazo y tiene un tiempo de efectividad prolongado con recaídas, posterior a su discontinuación.

En estudios recientes, la combinación de la risperidona con entrenamiento a los padres fue más eficaz que el uso de la risperidona, sin otras intervenciones para mejorar los problemas comportamentales y el funcionamiento adaptativo (Young y Findling, 2015). La olanzapina y el haloperidol no justifican su uso debido a un mayor riesgo de efectos adversos. El aumento de peso en el caso de la olanzapina (Hollander, Wasserman et al., 2006) y el riesgo de discinesia y otros síntomas extrapiramidales (en aproximadamente un tercio de los pacientes) limita su uso (Campbell, Armenteros, Malone, Adams, Eisenberg y Overall, 1997).

Metilfenidato. El metilfenidato ha demostrado ser eficaz en la mejoría de los síntomas de TDAH en los niños con TEA. Un estudio cruzado controlado indagó la combinación de administración de metilfenidato de liberación prolongada en la mañana con metilfenidato de liberación inmediata en la tarde en 24 niños con TEA con síntomas de TDAH. Se evidenció mejoría en hiperactividad e impulsividad reportada por los padres, sin evidenciar efectos adversos significativos en sintomatología de TEA (Pearson et al., 2013).

Un meta-análisis reportó siete ensayos, en donde el metilfenidato fue efectivo para reducir síntomas de TDAH en TEA, pero en menor cantidad que en TDAH sin TEA. Se evidenció una tasa más alta de efectos adversos como aislamiento social, depresión e irritabilidad en pacientes con TEA (Reichow, Volkmar y Bloch, 2013). Se ha reportado que tasas de respuesta son más bajas y las tasas de interrupción debido a eventos adversos son más altas que los datos observados

en niños con TDAH aislado. Efectos adversos comunes son la disminución del apetito, el insomnio y la irritabilidad, pero se puede presentar incluso psicosis (Young y Findling, 2015).

Sin embargo, una revisión sistemática de cuatro ensayos cruzados (113 niños) encontró evidencia de baja calidad que sugiere que el tratamiento a corto plazo con metilfenidato puede mejorar la hiperactividad y déficit de atención en los niños con TEA que pueden tolerar la medicación (Sturman et al., 2017).

Atomoxetina. La atomoxetina ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas del TDAH en niños con TEA aunque la evidencia es limitada (Ghanizadeh, 2013). La evidencia ha demostrado reducción de síntomas de TDAH, especialmente hiperactividad e impulsividad en pacientes con TEA (Harfterkamp et al., 2012). Al igual que la risperidona, la combinación de atomoxetina y educación a los padres produjo una tasa de respuesta más alta y una dosis media más baja necesaria en comparación con atomoxetina sola y menor efecto en los niños con TEA que en los que presentan TDAH sin TEA (Leskovec et al., 2008; Geller et al., 2007). La fatiga, las náuseas y la disminución del apetito fueron los eventos adversos más comunes (Murray et al., 2010). Otros estudios reportan una mejoría de la hiperactividad y la reducción de comportamientos repetitivos, sin efecto beneficioso en funcionamiento social (Harfterkamp et al., 2012). Los factores demográficos o clínicos no determinan ni predicen la respuesta a tratamiento con atomoxetina (Harfterkamp, van der Meer, D., van der Loo-Neus, Buitelaar, Minderaa y Hoekstra, 2015).

Otros. Los antidepresivos como el citalopram y la fluoxetina no han mostrado evidencia de eficacia y han demostrado un mayor número de efectos adversos como aumento del nivel de energía, aumento de la impulsividad, disminución de la concentración, hiperactividad, estereotipias e insomnio. Sin embargo, una revisión reciente de Cochrane sugiere que pueden contribuir a la reducción de la coexistencia de ansiedad y / o síntomas de depresión en los jóvenes mayores (Kodish, Rockhill, Ryan y Varley, 2011).

En cuanto a los anticonvulsivantes como el valproato de sodio, los resultados de los estudios no son consistentes en cuanto a su eficacia.

Su uso está respaldado por un pequeño ensayo controlado aleatorio, ciego, que demostró una mejora en los comportamientos repetitivos (Hollander, Soorya, Wasserman, Esposito, Chaplin y Anagnostou, 2006). La lamotrigina y el levetiracetam no muestran eficacia en la mejoría de las medidas de comportamiento. Existen algunos estudios que sugieren eficacia en el uso combinado de anticonvulsivantes con risperidona, sin embargo hacen falta más estudios (Young y Findling, 2015).

Con relación a las alfa2-agonistas, en un estudio de ocho semanas con muestra de 62 niños, la guanfacina fue evaluada en su presentación de liberación prolongada en comparación con placebo, en niños con TEA en donde se evidenció disminución de hiperactividad (Scahill et al., 2015). La clonidina y la N-acetilcisteína han demostrado cierta mejoría en la irritabilidad y agresión con menos efectos secundarios que los antipsicóticos atípicos en estudios pequeños e individuales; sin embargo, se necesita investigación adicional (Fung, 2016).

También se realizó un ensayo abierto de 12 semanas para evaluar el uso de reboxetina (inhibidor de la recaptación de norepinefrina) en pacientes de 11 años con TEA, demostrando mejoría de síntomas depresivos y de TDAH; sin embargo, el 90 % de los casos reportaron al menos un efecto secundario (Golubchik, Sever y Weizman, 2013).

Nuevas propuestas

Existen nuevas propuestas basadas en biomarcadores moleculares y celulares, como los agentes glutamatérgicos y gabaérgicos, la N-acetilcisteína, los agentes colinérgicos y la oxitocina. La dificultad en el estudio de nuevos agentes se debe a las altas tasas de respuesta con placebo, la heterogeneidad de la población TEA y el desarrollo, aún incipiente, de medidas de diagnóstico comórbido (Young y Findling, 2015).

Bibliografía

Aman, M. G., Farmer, C. A., Hollway, J. y Arnold, L. E. (2008). Treatment of inattention, overactivity, and impulsiveness in autism spectrum disorders. *Child and adolescent psychiatric*

- clinics of North America*, 17(4), 713-738.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatry Association (APA) (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*. American Psychiatry Association, Washington, DC.
- Anderson, D. K., Liang, J. W. y Lord, C. (2014). Predicting young adult outcome among more and less cognitively able individuals with autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(5), 485-494.
- Antshel, K. M., Polacek, C., McMahon, M., Dygert, K., Spenceley, L., Dygert, L., ... y Faisal, F. (2011). Comorbid ADHD and anxiety affect social skills group intervention treatment efficacy in children with autism spectrum disorders. *Journal of Developmental y Behavioral Pediatrics*, 32(6), 439-446.
- Antshel, K. M., Zhang-James, Y., Wagner, K. E., Ledesma, A. y Faraone, S. V. (2016). An update on the comorbidity of ADHD and ASD: A focus on clinical management. *Expert review of neurotherapeutics*, 16(3), 279-293.
- Barbaresi, W., Katusic, S., Colligan, R., Weaver, A., Pankratz, V., Mrazek, D. y Jacobsen, S. (2004). How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Towards resolution of the controversy: results from a population-based study. *Acta Paediatrica*, 93, 55-59.
- Baxter, A. J., Brugha, T. S., Erskine, H. E., Scheurer, R. W., Vos, T. y Scott, J. G. (2015). The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological medicine*, 45(3), 601-613.
- Blumberg, S. J., Bramlett, M. D., Kogan, M. D., Schieve, L. A., Jones, J. R. y Lu, M. C. (2013). *Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged US children: 2007 to 2011-2012 (No. 65)*. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics.
- Campbell, M., Armenteros, J. L., Malone, R. P., Adams, P. B., Eisenberg, Z. W. y Overall, J. E. (1997). Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child y Adolescent Psychiatry*, 36(6), 835-843.
- Carrascosa-Romero, M. C. y De Cabo-De La Vega, C. (2015). The comorbidity of ADHD and autism spectrum disorders (ASDs) in community preschoolers. En *ADHD-New Directions in Diagnosis and Treatment*. Londres: InTech. Recuperado de: <https://www.intechopen.com/books/adhd-new-directions-in-diagnosis-and-treatment/the-comorbidity-of-adhd-and-autism-spectrum-disorders-asds-in-community-preschoolers>
- Carbone, P. S., Farley, M. y Davis, T. (2010). Primary care for children with autism. *Am Fam Physician*, 81(4), 453-60.
- Ceponiene, R., Lepisto, T., Shestakova, A., Vanhala, R., Alku, P., Naatanen, R. y Yaguchi, K. (2003). Speech-sound-selective auditory impairment in children with autism: They can perceive but do not attend. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 100(9), 5567-5572.
- Ching, H. y Pringsheim, T. (2012). Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*, 5.
- Christensen, D., Baio, J., Braun, K., Bilder, D., Charles, J. y Constantino, J. et al. (2016). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years. *Surveillance Summaries*, 65(3), 1-23.
- Cuthbert, B. N. y Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine*, 11(1), 126.
- Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Ghandour, R. M., Holbrook, J. R., Kogan, M. D. y Blumberg, S. J. (2018). Prevalence of parent-reported ADHD diagnosis and associated treatment among US children and adolescents, 2016. *Journal of Clinical Child y Adolescent Psychology*, 47(2), 199-212.
- Davis, N. O. y Kollins, S. H. (2012). Treatment for co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics*, 9(3), 518-530.
- Dove, D., Warren, Z., McPheeters, M. L., Taylor, J. L., Sathe, N. A. y Veenstra-VanderWeele, J. (2012). Medications for adolescents and young adults with autism spectrum disorders: a systematic review. *Pediatrics*, 130(4):717-26.
- DuPaul, G. J., Gormley, M. J. y Laracy, S. D. (2014). School-based interventions for elementary

- school students with ADHD. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 23(4): p. 687-97.
- Fayyad, J., De Graaf, R., Kessler, R., Alonso, J., Angermeyer, M. y Demyttenaere, K. et al. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal Of Psychiatry*, 190(5), 402-409.
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *Pediatric Research*, 65(6), 591-598.
- Food and Drug Administration (FDA) (2016). *Aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena, Aristada): Drug Safety Communication - FDA Warns About New Impulse-control Problems*. EEUU: FDA. Recuperado el 11 de enero de 2018 de: <https://www.fda.gov/ez/urosario.edu.co/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm498823.htm>
- Food and Drug Administration (FDA) (2014). *Abilify (aripiprazole), approved product information*. EEUU: FDA. Recuperado el 7 de mayo de 2017 de: <http://www.dailymed.nlm.nih.gov>
- Frances, A. J. y Widiger, T. (2012). Psychiatric diagnosis: lessons from the DSM-IV past and cautions for the DSM-5 future. *Annual review of clinical psychology*, 8, 109-130.
- Fung, L. K., Mahajan, R., Nozzolillo, A., Bernal, P., Krasner, A., Jo, B., ... y Hardan, A. Y. (2016). Pharmacologic treatment of severe irritability and problem behaviors in autism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 137(Supplement 2), S124-S135.
- Gadow, K., DeVincent, C., Pomeroy, J. y Azizian, A. (2004). Psychiatric Symptoms in Preschool Children with PDD and Clinic and Comparison Samples. *Journal Of Autism And Developmental Disorders*, 34(4), 379-393
- Gadow, K., Devincent, C., Pomeroy, J. y Azizian, A. (2005). Comparison of DSM-IV symptoms in elementary school-age children with PDD versus clinic and community samples. *Autism*, 9(4), 392-415.
- Geller, D., Donnelly, C., Lopez, F., Rubin, R., Newcorn, J., Sutton, V., ... y Sumner, C. (2007). Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child y Adolescent Psychiatry*, 46(9), 1119-1127.
- Ghanizadeh, A. (2013). Atomoxetine for treating ADHD symptoms in autism: a systematic review. *Journal of attention disorders*, 17(8), 635-640
- Golubchik, P., Sever, J. y Weizman, A. (2013). Reboxetine treatment for autistic spectrum disorder of pediatric patients with depressive and inattentive/hyperactive symptoms: an open-label trial. *Clinical neuropharmacology*, 36(2), 37-41.
- Harfterkamp, M., van de Loo-Neus, G., Minderaa, R. B., van der Gaag, R. J., Escobar, R., Schacht, A., ... y Hoekstra, P. J. (2012). 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 y Adolescent Psychiatry*, 51(7), 733-741.
- Harfterkamp, M., van der Meer, D., van de Loo-Neus, G., Buitelaar, J. K., Minderaa, R. B. y Hoekstra, P. J. (2015). No evidence for predictors of response to atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 25(4), 372-375.
- Hollander, E., Dolgoff-Kaspar, R., Cartwright, C., Rawitt, R. y Novotny, S. (2001). An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *The Journal of clinical psychiatry*.
- Hollander, E., Wasserman, S., Swanson, E. N., Chaplin, W., Schapiro, M. L., Zagursky, K. y Novotny, S. (2006). A Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study of Olanzapine in Childhood/Adolescent Pervasive Developmental Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16(5), 541-548.
- Hollander, E., Soorya, L., Wasserman, S., Esposito, K., Chaplin, W. y Anagnostou, E. (2006). Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(2), 209-213.
- Huang, A., Seshadri, K., Matthews, T. A. y Ostfeld, B. M. (2013). Parental perspectives on

- use, benefits, and physician knowledge of complementary and alternative medicine in children with autistic disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Altern Complement Med*, 19(9): p. 746-50.
- Huffman, L. C., Sutcliffe, T. L., Tanner, I. S. y Feldman, H. M. (2011). Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: a comprehensive review of pharmacologic and complementary-alternative medicine treatments. *Journal of Developmental y Behavioral Pediatrics*, 32(1), 56-68.
- Joshi, G., Faraone, S. V., Wozniak, J., Tarko, L., Fried, R., Galdo, M., ... y Biederman, J. (2017). Symptom profile of ADHD in youth with high-functioning autism spectrum disorder: a comparative study in psychiatrically referred populations. *Journal of Attention Disorders*, 21(10), 846-855.
- Kodish, I., Rockhill, C., Ryan, S. y Varley, C. (2011). Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Pediatric Clinics*, 58(1), 55-72.
- Lawson, R. A., Papadakis, A. A., Higginson, C. I., Barnett, J. E., Wills, M. C., Strang, J. F., ... y Kenworthy, L. (2015). Everyday executive function impairments predict comorbid psychopathology in autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders. *Neuropsychology*, 29(3), 445.
- Leskovec, T. J., Rowles, B. M. y Findling, R. L. (2008). Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents. *Harvard review of psychiatry*, 16(2), 97-112.
- Lim, L., Chantiluke, K., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Simmons, A., Mehta, M. A. y Rubia, K. (2015). Disorder-specific grey matter deficits in attention deficit hyperactivity disorder relative to autism spectrum disorder. *Psychological medicine*, 45(5), 965-976.
- Liptak, G. S., Orlando, M. S., Yingling, J. T., Theurer-Kaufman, K. L., Malay, D. P., Tompkins, L. A. y Flynn, J. R. (2006). Satisfaction with primary health care received by families of children with developmental disabilities. *J Pediatric Health Care*, 20(4): p. 245-52.
- McGorry, P. D., Purcell, R., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C. y Jackson, H. J. (2007). Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *Medical Journal of Australia*, 187(7), S40.
- McPheeters, M. L., Warren, Z., Sathe, N., Bruzek, J. L., Krishnaswami, S., Jerome, R. N. y Veentra-VanderWeele, J. (2011). A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 127(5), e1312-e1321.
- Marquand, A. F., De Simoni, S., O'daly, O. G., Williams, S. C., Mourão-Miranda, J. y Mehta, M. A. (2011). Pattern classification of working memory networks reveals differential effects of methylphenidate, atomoxetine, and placebo in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1237-1247.
- Masi, A., DeMayo, M. M., Glozier, N. y Guastella, A. J. (2017). An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. *Neuroscience Bulletin*, 1-11
- McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., ... y McDougle, C. J. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine*, 347(5), 314-321.
- McVoy, M. y Findling, R. (2009). Child and adolescent psychopharmacology update. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(1), 111-133.
- Murray, M. (2010). Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in the Context of Autism Spectrum Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 12(5), 382-388.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2017). *Autism*. Manchester: NICE. Recuperado el 12 de diciembre de 2017 de <https://www.nice.org.uk/eu/uro-sario.edu.co/guidance/conditions-and-diseases/mental-health-and-behavioural-conditions/autism>
- Oerlemans, A. M., Van der Meer, J. M., Van Steijn, D. J., De Ruiter, S. W., De Bruijn, Y. G., De Sonnevile, L. M., ... y Rommelse, N. N. (2014). Recognition of facial emotion and affective prosody in children with ASD (+ ADHD) and their unaffected siblings. *European child y adolescent psychiatry*, 23(5), 257-271.
- Oerlemans, A. M., Burmanje, M. J., Franke, B., Buitelaar, J. K., Hartman, C. A. y Rommelse, N. N. (2016). Identifying unique versus shared pre-and perinatal risk factors for ASD and ADHD using a simplex-multiplex stratification.

- Journal of abnormal child psychology*, 44(5), 923-935.
- Papadopoulos, N., Sciberras, E., Hiscock, H., Mulraney, M., McGillivray, J. y Rinehart, N. (2015). The efficacy of a brief behavioral sleep intervention in school-aged children with ADHD and comorbid autism spectrum disorder. *Journal of attention disorders*, 1-10. Recuperado el 6 de Agosto de 2018 de <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.884.6578&rep=rep1&type=pdf>
- Pearson, D. A., Santos, C. W., Aman, M. G., Arnold, L. E., Casat, C. D., Mansour, R., ... y Factor, P. (2013). Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 23(5), 337-351.
- Pelphrey, K. A., Viola, R. J. y McCarthy, G. (2004). When strangers pass: processing of mutual and averted social gaze in the superior temporal sulcus. *Psychological science*, 15(9), 598-603.
- Pennington, B. y Ozonoff, S. (1996). Executive Functions and Developmental Psychopathology. *Journal Of Child Psychology And Psychiatry*, 37(1), 51-87.
- Reichow, B., Volkmar, F. R. y Bloch, M. H. (2013). Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(10), 2435-2441.
- Scahill, L., McCracken, J. T., King, B. H., Rockhill, C., Shah, B., Politte, L., ... y Page, C. (2015). Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *American Journal of Psychiatry*, 172(12), 1197-1206.
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Sharp, W., Evans, A. y Greenstein, D. (2012). Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 72(3), 191-197.
- Smith, T. y S. Ladarola, Evidence Base Update for Autism Spectrum Disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2015. 44(6): p. 897-922.
- Stoodley, C. J. y Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 44(2), 489-501.
- Sturman, N., Deckx, L. y van Driel, M. L. (2017). Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *The Cochrane Library*.
- Subcommittee on Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (2011). ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, peds-2011.
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E. y Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), e994-e1001.
- Wentz, E., Nydén, A. y Krevers, B. (2012). Development of an internet-based support and coaching model for adolescents and young adults with ADHD and autism spectrum disorders: A pilot study. *European child y adolescent psychiatry*, 21(11), 611-622.
- Young, N. y Findling, R. (2015). An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Current Opinion in Psychiatry*, 1.