

# Estudio abierto con fluoxetina en niños con autismo

ALCAMÍ PERTEJO, M.\*; PERAL GUERRA, M.\*\* y GILABERTE, I\*\*\*

\* Servicio de Salud Mental de Vallecas. Madrid. \*\* Hospital de Día Psiquiátrico Infantil. Hospital del Niño Jesús. Madrid. \*\*\* Departamento de Investigación Clínica. Lilly. Madrid.

## *An open study of fluoxetine in children with autism*

### Resumen

**Introducción:** La disfunción serotoninérgica ha sido implicada en la fisiopatología del autismo. Los ISRS han mostrado eficacia en la mejoría de algunos síntomas en niños con autismo.

**Objetivos:** Evaluar, en un estudio piloto, la eficacia y seguridad de la fluoxetina en niños con autismo.

**Método:** Se realizó un estudio abierto de un año con fluoxetina en 12 niños (entre 3 y 13 años) con Trastorno Generalizado del Desarrollo. Para la medida de la severidad y la mejoría de los síntomas se utilizó el ICG de severidad. La mejoría individual de los síntomas fue evaluada tanto por los padres como por los terapeutas. La fluoxetina fue dosificada en todos los pacientes desde 1,2 ml/día hasta alcanzar una dosis final de 3,6 o 5 ml/día en cuatro semanas. La tolerancia fue evaluada mediante la recogida de los efectos adversos espontáneos.

**Resultados:** 11 niños completaron el estudio. Los niños experimentaron una mejoría moderada o marcada (puntuación final de ICG de mejoría de 3 a 5). Mejoraron la comunicación y la capacidad de atención. Disminuyeron también los rituales, las estereotipias y los comportamientos repetitivos. Los efectos adversos más frecuentes fueron la impulsividad e inquietud, también aparecieron trastornos del sueño y pérdida de apetito. Seis niños necesitaron a lo largo del estudio medicación concomitante con carbamacepina y uno levopromacina.

**Conclusiones:** Estos resultados señalan que la fluoxetina a dosis de 5 ml/día (20 mg/d) pueden ayudar a mejorar algunos síntomas del Trastorno Generalizado del Desarrollo y permitir aumentar la efectividad de otros abordajes terapéuticos que se realizan con estos pacientes. Más estudios son necesarios para confirmar estos resultados.

**Palabras clave:** Trastorno Generalizado del Desarrollo. Fluoxetina. Niños.

### Summary

**Introduction:** Serotonergic dysfunction have been implicated in the pathophysiology of the autism. SRIs have shown efficacy in improving some symptoms in children with Autism.

**Objectives:** To evaluate, in a pilot study, the efficacy and safety of fluoxetine in very young children with autism.

**Method:** 1 year open-label trial was made with fluoxetine on 12 patients (3 to 13 years old) with Pervasive Developmental Disorder. CGI-severity was used to assess the severity and the improvement of symptoms. Individual symptoms improvement was assessed by both parents and therapists. Fluoxetine dose was titrated in all patients from 1.2 ml/day to reach a final doses of 3,6 or 5 ml/day in four weeks. Tolerance was assessed by collecting spontaneous adverse events.

**Results:** 11 children completed the study. Children experienced a moderate or marked improvement (final score in CGI 3 to 5). Communication and attention skills were improved. There were also a decrease of rituals, stereotypies and repetitive behaviours. Most common adverse events were increase of impulsivity and restlessness, other events were sleep disturbances and lost of appetite. 6 children needed concomitant medication with carbamacepine and 1 with levopromacine along the study.

**Conclusions:** These results support that Fluoxetine at doses of 5 ml/day (20 mg/day) could help to improve some symptoms in Pervasive Developmental Disorders and allow to increase the effectiveness of therapies in these patients. More studies are needed to confirm these results.

**Key words:** Pervasive Developmental Disorder. Fluoxetine. Children.

**E**l Trastorno Generalizado del Desarrollo (TGD) se caracteriza por la existencia de una alteración grave y generalizada de varias áreas del desarrollo: habilidades para la interacción social, habilidades para la comunicación y la existencia de patrones de conducta, intereses y actividades restringidas, estereotipadas y repetitivas.

Una amplia variedad de fármacos ha sido utilizada para disminuir algunos de los problemas asociados con el

autismo. Aman (1) mostró en su estudio que más del 50% de los niños autistas estaban tomando alguna medicación. A pesar de la utilización de tantos fármacos, los hallazgos de las investigaciones sobre su eficacia en este trastorno no están claros.

Las investigaciones actuales muestran evidencias sobre una disfunción serotoninérgica en la fisiopatología del autismo (2, 3). También se ha encontrado que los in-

TABLA I

Sujeto	Edad (años, meses)	Sexo	Peso (kilos)	Cociente intelectual	Severidad basal CGI-s
1	6, 4	V	31	56	6
2	5, 8	V	30	68	6
3	5, 2	V	21,7	69	6
4	7, 4	V	29,1	51	6
5	6, 1	V	21,4	75	6
6	4, 10	V	20,5	48	6
7	12, 5	V	35	35	5
8	13, 3	V	36	60	5
9	3, 3	V	15,7	55	5
10	3, 9	V	15,7	50	5
11	3, 11	V	15	56	6
12	4, 4	V	17,4	50	6

Estimación clínica del cociente intelectual: retardo severo = 20-34; moderado = 35-49; leve = 50-70.

hibidores selectivos de la recaptación de la serotonina podrían disminuir la perseveración, las obsesiones, la rigidez, la agresividad y la depresión (4). Otros autores han observado una mejoría del lenguaje y un aumento de la interacción social (5). Aunque estos fármacos no sean realmente curativos, pueden producir efectos beneficiosos.

La fluoxetina ha mostrado ser eficaz en la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo en niños (6-8). Algunos autores también han hipotetizado la eficacia de la fluoxetina en las conductas perseverativas y el autismo (9-12).

En este trabajo planteamos los resultados de un estudio abierto que evalúa la eficacia de fluoxetina durante un periodo de un año en niños con TGD. Hipotetizamos que la fluoxetina podría mejorar algunos síntomas de estos pacientes y, de esta manera, facilitar su funcionamiento global.

## METODOLOGÍA

### Sujetos

Doce niños en edades comprendidas entre los 3 y 13 años diagnosticados de Trastorno Generalizado del Desarrollo (TGD) (10 cumplían los requisitos para el diagnóstico de trastorno autista; uno trastorno de asperger y uno TGD no especificado). Todos los sujetos pertenecían a la consulta de psiquiatría de un hospital infantil y fueron evaluados por dos psiquiatras infantiles. Para ser incluidos en este estudio los niños debían tener un diagnóstico de TGD y cumplir específicamente los ítems 1 y 2 del tercer criterio de acuerdo con DSM IV (patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados, manifestados por una preocupación absorbente por uno o más patrones estereotipados y restrictivos de interés que resulta anormal, sea en su intensidad, sea en su objetivo o por una adhesión aparen-

temente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales). Otro criterio de selección fue la no existencia de otras patologías psiquiátricas comórbidas, aunque esto no excluía el retraso cognitivo, común en estos niños por el propio trastorno.

### Evaluación

La severidad fue evaluada mediante la escala ICG de severidad, que puntúa de 1 a 7 (1 indica «normal, en absoluto enfermo» y 7 «entre los pacientes más extremadamente enfermos»).

Todos los niños tenían una evaluación de su nivel cognitivo realizada antes de ser incluidos en el estudio.

La eficacia y seguridad del medicamento fue evaluada semanalmente durante el primer mes, de forma mensual hasta los seis meses y posteriormente a los 9 y 12 meses. Para la respuesta al tratamiento se evaluó tanto la ICG de mejoría como la mejoría de síntomas individuales según los padres y los terapeutas. La tolerancia se evaluaba mediante la recogida de acontecimientos adversos espontáneos.

### Medicación

Todos los sujetos tomaron la presentación líquida de fluoxetina en una dosificación ascendente durante las primeras cuatro semanas. Toda la medicación era administrada por los padres una vez al día, por la mañana. La dosis inicial era 1,2 ml/día (5 mg/día) y la dosis fue aumentada gradualmente cada semana en 1,2 ml/d hasta alcanzar una dosis de 3,6 o 5 ml/día (15 o 20 mg/día), según tolerancia, en cuatro semanas. Siete niños (cuyos pesos estaban comprendidos entre 20 y 36 k) alcanzaron dosis de 5 ml/día; en cinco niños (con pesos comprendidos entre 15 y 21 k) se mantuvo en 3,6 ml/día por problemas de tolerancia.

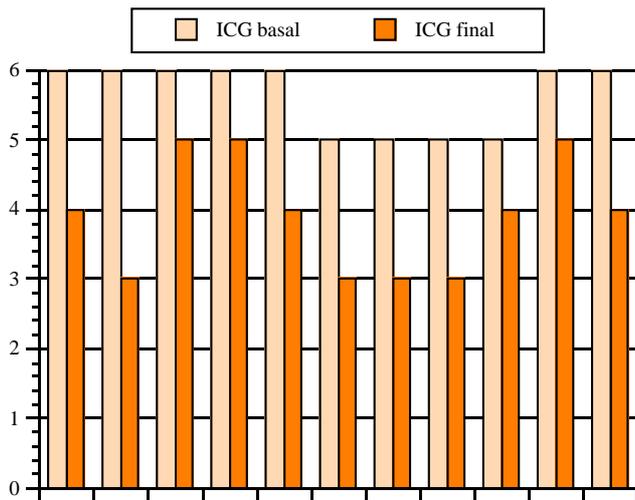


FIG. 1.—Mejoría de los síntomas.

### Medicaciones concomitantes

Se permitió su uso según criterio del investigador.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo comparando la evaluación inicial, a un mes, seis meses, nueve meses y un año. También fueron descritos los efectos adversos.

## RESULTADOS

### Sujetos

Doce niños, todos ellos de género masculino, con edades entre tres años y tres meses y 13 años y tres meses en el estudio. El peso de los niños estaba comprendido entre los 15 y los 31,5 k. En la evaluación inicial todos ellos tenían como mínimo una puntuación de 5 en la escala de severidad ICG (5= notablemente enfermo) (tabla I).

### Eficacia

Once niños completaron el estudio, siendo uno retirado del mismo por un efecto adverso severo. Los niños experimentaron una mejoría leve o moderada, según la evaluación del ICG (Fig. 1). Tanto los padres como los terapeutas evaluaron la mejoría en síntomas individuales. Mejoraron sus patrones de comunicación y atención, estaban más interesados en su entorno y eran más activos en las interacciones sociales. Existía también una disminución de los rituales, estereotipias y comportamientos repetitivos.

### Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes fueron la impulsividad y la inquietud. En seis casos estos efectos fueron tratados con carbamacepina. Las dosis de carbamacepina oscilaban entre 100-200 mg/día, para alcanzar unos niveles séricos > 4 µg/ml. Uno de los pacientes en tratamiento con carbamacepina tuvo que ser retirado del estudio porque desarrolló un síndrome de Steven-Johnson. Fuera ya del estudio y tras varios meses sin tratamiento dicho paciente inició de nuevo toma de fluoxetina sin desarrollar ningún otro efecto adverso cutáneo. Otros efectos adversos frecuentes fueron las alteraciones del sueño y la disminución del apetito, sin pérdida de peso.

## CONCLUSIONES

El tratamiento del Trastorno Generalizado del Desarrollo debe ser considerado desde un abordaje multidimensional, donde el tratamiento farmacológico puede ayudar a mejorar algunos síntomas de estos niños y de esta forma disminuir sus trastornos del comportamiento.

En este contexto la fluoxetina mostró que mejoraba los rituales, las estereotipias y, sobre todo, mejoraba el funcionamiento social y aumentaba el interés por el entorno en todos los niños evaluados. Los terapeutas evaluaron la mejoría global como moderada o marcada, y esto permitía desarrollar mayor trabajo con estos niños en sus entornos escolares o terapéuticos.

Los estudios farmacológicos que han evaluado la eficacia de distintos fármacos en el autismo han dado resultados controvertidos. Dado que el autismo tiene una incidencia muy baja las muestras de los estudios son frecuentemente muy pequeñas, los diseños son no controlados y existe una falta de randomización (13, 14). Por otro lado, los efectos positivos de los fármacos no son dramáticos o incluso evaluables. Asimismo hay muchas manifestaciones del autismo que son difíciles de evaluar de forma objetiva. Todos estos hechos determinan que todas las investigaciones farmacológicas en esta patología tienen muchas limitaciones metodológicas, de forma que los resultados tienen que ser analizados cuidadosamente.

En relación a los fármacos antidepresivos, parece que los serotoninérgicos son más eficaces que los noradrenérgicos. Pequeños estudios realizados con fluoxetina muestran también una mejoría en los comportamientos ritualísticos, cambios en las rutinas, mientras que la eficacia en el funcionamiento social no está clara (15). Sin embargo, en este estudio encontramos que todos los pacientes mejoraron su funcionamiento social, lo que podría estar causado por una primera mejoría de los rituales, estereotipias y pensamientos repetitivos. El encontrarse libre de estos síntomas podría ayudar a estos niños a hacerse más comunicativos.

Los efectos adversos más frecuentes fueron la inquietud y el aumento de la impulsividad. Son bien conocidos los efectos psicotrpicos positivos de la carbamacepina.

especialmente cuando existe irritabilidad, insomnio e hiperactividad, así como su especial indicación en la infancia por carecer de los efectos antidopaminérgicos de los neurolépticos. Optamos por todo ello por este fármaco como medicación concomitante, sucediéndonos al igual que a otros autores que una alta proporción de nuestros pacientes en tratamiento con fluoxetina requirió medicación concomitante.

Este pequeño estudio tiene muchas limitaciones debido a que es un estudio abierto con un pequeño número de pacientes, por lo que obviamente no podemos establecer conclusiones sobre la utilización de la fluoxetina en este trastorno. Sin embargo, consideramos que este estudio puede contribuir a la experiencia sobre la eficacia y la seguridad de la utilización de la fluoxetina en niños con Trastorno Generalizado del Desarrollo. Una de las contribuciones es el seguimiento en un plazo de un año que nos ha mostrado tanto la tolerancia como que una vez que se alcanzaba la respuesta, la tendencia a la mejoría persistía a lo largo de los meses. Son necesarios estudios clínicos controlados a largo plazo con fluoxetina para aprender más sobre la efectividad de este fármaco en algunos de los síntomas del Trastorno Generalizado del Desarrollo.

Creemos sin embargo que, a pesar de las limitaciones metodológicas de nuestro estudio, podemos plantear que la fluoxetina puede mejorar algunos síntomas de los trastornos generalizados del desarrollo, permitiendo aumentar la efectividad de abordajes ambientales y educativos y, por tanto, repercutir directamente en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aman MG, van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarpahare G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: Prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1672-81.
2. Cook EH. Autism: review of neurochemical investigation. *Synapse* 1990;6:292-308.
3. Gordon CT, Rapoport JL, Hamburger SD. Differential response of seven subjects with autistic disorder to clomipramine and desipramine. *Am J Psychiatry* 1992;149:363-6.
4. Rapin I. Autism. *New Engl J Med* 1997;337:97-104.
5. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ. A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1001-8.
6. Riddle MA, Hardin MT, King R, Scahill L, Woolston J. Fluoxetine treatment of children and adolescents with Tourette's and Obsessive Compulsive Disorders: Preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:45-8.
7. Riddle MA, Scahill L, King RA, Hardin MT, Anderson GM, Smith JC, et al. Double blind crossover trial of fluoxetine and placebo in child and adolescent obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:1062-9.
8. Geller D, Biederman J, Reed E, Spencer T, Wilens T. Similarities in response to fluoxetine in the treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:36-44.
9. Mehlinger R, Scheftner W, Poznanski E. Fluoxetine and autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;26:985.
10. Todd RD. Fluoxetine in autism. *Am J Psychiatry* 1991;148:1089.
11. Ghaziuddin M, Tsai L, Ghaziuddin N, Arbor A. Fluoxetine in autism with depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:508-9.
12. Cook EH, Rowlett R, Jaselkis C, Leventhal BL. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:739-45.
13. Steingard RJ, Zimnitzky B, DeMaso DR, Bauman ML, Bucci JP. Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997;7:9-15.
14. Findling RL, Maxwell K, Wiznitzer M. An open clinical trial of Risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:155-9.
15. De Long GR, Teague LA, Kamran MM. Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:551-62.

Correspondencia:  
Marta Peral Guerra  
Hospital de Día Psiquiátrico Infantil  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital del Niño Jesús  
Avda. Menéndez Pelayo, 65  
28009 Madrid