

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA

Edición para la República Oriental del Uruguay // Año 9 - N°23 - Junio de 2024

ISSN 2393-6932

SCIENS
EDITORIAL

psicofarmacología 23



Psicofarmacología 23

Edición para la República Oriental del Uruguay

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. 3 números anuales. Año 9, Número 23, junio de 2024.



Sumario

03 | Editorial

Exprofesora Agregada Dra. Laura Sarubbo

04 | Avances en el tratamiento de la agitación asociada a la enfermedad de Alzheimer

Mariano José Scolari

12 | Explorando el Espectro del Autismo en la edad adulta: desafíos y perspectivas

Natalia Tailanián, Juan Irigoyen, Gabriela Garrido

Editorial

por Laura Sarubbo

Les presentamos hoy una nueva edición de la Revista Psicofarmacología edición uruguaya, y con ella renovamos, como cada año, el compromiso de ofrecerles las actualizaciones de la investigación en salud mental, así como en el diagnóstico y el tratamiento de sus patologías.

Abordaremos en este primer número del 2024, dos temas de gran relevancia y actualidad que reflejan la complejidad y la diversidad de los desafíos que enfrentamos los profesionales de la salud mental en nuestra práctica diaria.

Nos referimos al trastorno del espectro autista (TEA) en la edad adulta y al tratamiento de la agitación asociada a la enfermedad de Alzheimer.

Con respecto al primero (TEA) sabemos que es un área de creciente interés y estudio debido a su prevalencia, a la dificultad en su detección en esta franja etaria, a la esquivada respuesta del tratamiento farmacológico y al impacto significativo que produce en la vida de los individuos afectados y sus familias.

A medida que aumenta su diagnóstico, se vuelve ineludible una comprensión profunda de las necesidades de estos pacientes y de la mejora imprescindible que debemos promover en los servicios y en los tratamientos disponibles para ellos.

Por otro lado, el otro artículo que presentamos hace referencia a la agitación de los pacientes con enfermedad de Alzheimer la que representa uno de los desafíos más difíciles en el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos de esta patología, siendo su principal causa de institucionalización.

La reciente aprobación del medicamento brexpiprazol por la FDA para su tratamiento, marca un avance significativo en lo que refiere al empleo de psicofármacos para este síntoma, hasta ahora bastantes ineficientes, sin olvidar que siempre se acompañarán de estrategias no medicamentosas para su mejor manejo y control.

Esperamos que los artículos presentados nos ofrezcan una visión profunda y actualizada de estos temas críticos, y que nos posibiliten el compartir conocimientos y promover el debate entre nosotros, los profesionales de la psiquiatría. De esta manera fomentaremos una mejora en nuestra práctica clínica, que nos llevará a proporcionarles un mejor cuidado a nuestros pacientes.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher (†)

Exprofesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, la Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM, Buenos Aires, Argentina.

CONSEJO EDITORIAL PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Dr. Rodolfo Ferrando Castagnetto. Profesor Agregado de Medicina Nuclear. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina - Universidad de la República.

Dra. María Teresa Pereyra. Exprofesora Adjunta de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas. Director del departamento de farmacología y terapéutica,

Facultad de Medicina - Universidad de la República - Uruguay.

CONSEJO EDITORIAL PARA LA REPÚBLICA ARGENTINA

Dr. Diego Cohen. Docente Autorizado, Facultad de Medicina, UBA, Docente Investigador, categoría V, Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

Dra. Federica Hansen. Médica de Planta del Servicio de Salud Mental del Hospital de Agudos Juan A. Fernández (CABA). Jefe de Trabajos Prácticos. Departamento de Salud Mental. UBA, Argentina.

EDITORA PARA LA EDICIÓN URUGUAYA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Exprofesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina. Diplomatura en Psicoterapia en Servicios de Salud. Psicoterapeuta psicoanalítica individual y vincular (FUPSI). Correspondencia: laurasarubbo@gmail.com

Dra. Adriana Sánchez Toranzo. Docente Adscripta y Jefa de Trabajos Prácticos Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, Argentina. Titular Docente Curso Superior de Médicos Psiquiatras. Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO ASESOR

Dr. Sebastián Alejandro Alvano - Argentina

Dra. María Cristina Brió - Argentina

Dra. Luciana D'Alessio - Argentina

Dra. María Norma Claudia Derito - Argentina

Dr. Daniel Fadel - Argentina

Dr. Gustavo Finvarb - Argentina

Dra. Ana María Genaro - Argentina

Dr. Fernando Martín Gómez - Argentina

Dr. Rafael Groisman - Argentina

Dra. Laura Guelman - Argentina

Dr. Gerhard Heinze M. - México

Dr. Néstor Marchand - Argentina

Prof. Dr. Jorge Medina - Argentina

Prof. Dr. Alberto Monchablon Espinoza - Argentina

Dra. Edith Serfaty - Argentina

Dr. Héctor Alejandro Serra - Argentina

Dr. Norberto Zelaschi - Argentina

SCIENS EDITORIAL // Av. Juan García del Río 2585 12° A - CABA - Argentina. Tel/Fax. (54 11) 2092 1646 / sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL // ISSN 2393-6932. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista Psicofarmacología representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindeando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual en trámite.

Avances en el tratamiento de la agitación asociada a la enfermedad de Alzheimer

Resumen

La mayoría de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer padecen de algún trastorno neuropsiquiátrico, entre los cuales destaca la agitación. El abordaje de esta entidad representa un desafío, dada la complejidad de su patogénesis y de su presentación. El mismo incluye medidas no farmacológicas y también el uso de medicamentos. Los antipsicóticos fueron los fármacos mayormente usados en el tratamiento “fuera de rótulo” de la agitación con éxito modesto y problemas de seguridad. En 2023, la *Food and Drugs Administration* dio aprobación al brexpiprazol, siendo el primer medicamento autorizado para el abordaje de la agitación en Enfermedad de Alzheimer. En esta reseña se detallan sus características fundamentales y se las compara con su predecesor: el aripiprazol.

Palabras clave

Brexpiprazol – Alzheimer – Agitación – Antipsicóticos.

Scolari MJ. “Agitación en la enfermedad de Alzheimer”. *Psicofarmacología Uruguay* 2024;23:4-7.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

La prevalencia mundial de demencia, mayormente causada por la Enfermedad de Alzheimer (EA), se estima en alrededor de 50 millones de pacientes. Se espera que en 20 años este valor se duplique, poniendo de relieve la importancia de dicha entidad (1). Si bien la EA fue caracterizada, inicialmente, por deterioro cognitivo y demencia en pacientes con edad avanzada, está establecida su asociación a una gama de desórdenes neuropsiquiátricos entre los que se incluye ansiedad, apatía, trastornos del sueño, depresión, agitación, entre otros (2). Se estima que alrededor del 98% de los pacientes con EA manifestarán al menos uno de estos trastornos. Particularmente, la agitación posee una manifestación compleja que incluye agresión física (lanzamiento de objetos, empujones, tirones) y

verbal (hablar en voz muy alta, gritos, insultos) por parte del paciente y aumento de la actividad motora (*pacing*, balanceo, inquietud, entre otras). Así, la agitación representa un síndrome altamente estresante para el paciente y su entorno, con aumento de los costos de asistencia y de la morbilidad (3). El abordaje inicial de la agitación hace referencia a medidas no farmacológicas, orientadas a la educación del cuidador del paciente en la detección de necesidades no satisfechas, como dolor, hambre, sed, temor al abandono, entre otras y en la implementación de estrategias como actividades de relajación y ejercicios de distracción orientados a evitar dichos disparadores (4). Aunque este tipo de abordaje ha demostrado cierta eficacia, sus beneficios se limitan a las formas más leves de agitación. Además, el entrenamiento del cuidador y/o familiar del paciente representa una limitación que, en

algunos casos, ha llevado a los médicos tratantes a discontinuar las medidas no farmacológicas (4). Durante las últimas décadas no han existido fármacos aprobados por la *Food and Drugs Administration* (FDA) para abordar esta condición, por lo que se han empleado una variedad de medicamentos de manera *off label*, o fuera de rótulo, entre los que se encuentran: antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos y antidepresivos. Sin embargo, los beneficios observados fueron modestos, a lo que suman problemas de adherencia y de seguridad (5). Si bien los antipsicóticos, sean típicos o no, han representado la piedra angular del abordaje de los trastornos de agitación, también han sido asociados a desenlaces indeseados como aumento de peso, caídas, mareos e incremento en la mortalidad, especialmente en pacientes con edad avanzada (6). Brexpiprazol (Brex), es un antipsicótico estructural y farmacológicamente relacionado con el aripiprazol (ARI) (Figura 1), aprobado por la FDA para el tratamiento de la agitación asociada a demencia en EA, en mayo de 2023.

Indicaciones aprobadas

Según la administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica (ANMAT), Brex se encuentra aprobado para:

Tratamiento de la esquizofrenia (DSMIV) y como tratamiento complementario a los antidepresivos en el abordaje de trastornos depresivos mayores (DSM IV-TR) en pacientes adultos.

Nótese que, la aprobación por la FDA, antes mencionada, aún no ha llegado a la Argentina. El presente artículo se enfocará en dicha aprobación por considerarse novedosa.

Bases neurocientíficas y mecanismo de acción

Para comprender la eficacia del Brex debemos recurrir a conceptos elementales de farmacología y realizar un esfuerzo, en honor a la brevedad, por simplificar la neurobiología de la esquizofrenia. Brex es un antipsicótico atípico que actúa a nivel de distintos receptores sobre los cuales ejerce diferentes acciones. Se comporta como agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, D₂ y D₃, y como antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, α _{1A}, α _{1B}, α _{1D} y α _{2C} (7). Al igual que el ARI, el agonismo parcial sobre los receptores D₂, 5-HT_{1A} y el antagonismo 5-HT_{2A}, podrían explicar los efectos antipsicóticos del Brex. El antagonismo serotoninérgico y α _{1B}, justificaría la disminución de síntomas extrapiramidales observados con estos medicamentos. Por otro lado, Brex no se asocia a sedación excesiva por su escasa unión a receptores H₁.

Consideremos, de modo simplificado, la neurobiología de la esquizofrenia. Podría resumirse que los síntomas positivos de enfermedad ("lo que el paciente hace") se producirían por

aumento del flujo de dopamina en el sistema mesolímbico (hipótesis dopaminérgica) y que, los síntomas negativos ("lo que el paciente deja de hacer") / cognitivos se explicarían por incremento del tono de serotonina cortical. Se entiende, entonces, que existe un exceso del agonista endógeno en las respectivas áreas. Cuando se introduce un agonista parcial en presencia de un agonista total (en este caso dopamina y/o serotonina), el agonista parcial se comporta como antagonista. De esta manera, Brex se comporta como antagonista en presencia de exceso de dopamina, en el sistema mesolímbico, y de la serotonina, a nivel cortical. Una diferencia importante entre Brex y ARI es que el primero posee menor actividad intrínseca como agonista parcial.

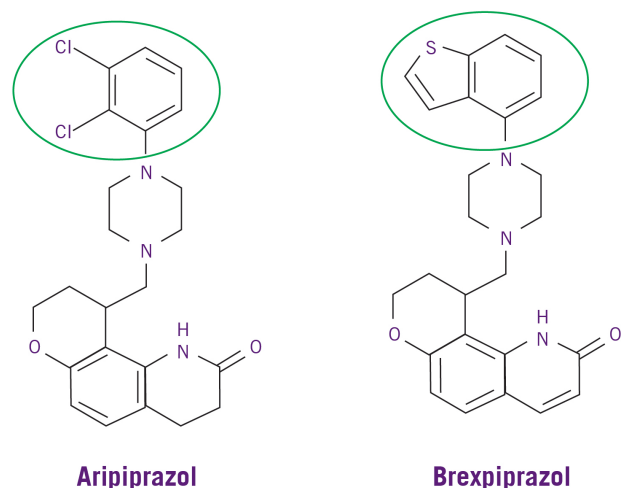
Dado que los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y noradrenérgico participarían en la génesis de la agitación asociada a demencia, se ha propuesto que el Brex podría ser una alternativa farmacológica eficaz para su abordaje.

Desde el punto de vista farmacocinético, Brex muestra una biodisponibilidad cercana al 95%, con un pico máximo a las 4 horas. El estado estacionario se alcanza luego de la administración diaria durante 10 a 12 días. Se presenta en comprimidos recubiertos de 0,5, 1, 2, 3 y 4mg.

En la tabla 1 se muestran las características comparativas del Brex y el ARI.

Figura 1

Estructura química del aripiprazol y brexpiprazol



La relación estructural es evidente. En verde se muestran las diferencias: el dicloro benceno en la posición 4-N-piperazina del aripiprazol (7-[4-[4-(2,3-diclorofenil) piperazin-1-il]butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona) es reemplazado por un benzotiofeno para dar brexpiprazol (7-[4-[4-(benzo[b]tiofen-4-il) piperazin-1-il]butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona).

Experiencia clínica

Un estudio pionero relacionado con la eficacia y seguridad del BREX en el manejo de la agitación, fue el llevado a cabo por Grossberg y colaboradores en 2020 (8). Se trató de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparado contra placebo. Se incluyeron pacientes de entre 55 y 90 años con diagnóstico de EA. Los mismos debían mostrar síntomas de agitación o agresividad. Los pacientes no debían estar bajo tratamiento con antipsicóticos, anticonvulsivantes o estabilizantes del ánimo al momento de la randomización. Los medicamentos permitidos fueron los destinados a tratar la EA (memantina, inhibidores de colinesterasa, otros), antidepresivos y benzodiacepinas. El ensayo se realizó en dos partes arbitrariamente llamadas estudio 1 (E1) y estudio 2 (E2). En el E1, los pacientes fueron randomizados en relación 1:1:1 a recibir BREX 2 mg, BREX 1mg o placebo, durante 12 semanas. La dosis se tituló del día 1 al 29. En el E2, la randomización se realizó en razón 1:1 a recibir un esquema de dosis flexible de BREX (entre 0,5 y 2 mg) o placebo, por 12 semanas. La medida de eficacia fue el *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI) mediante el cual se estable un puntaje de frecuencia

de episodios de agitación con un valor mínimo de 29 y un máximo de 203. A menor valor de CMAI, menos frecuentes son los episodios de agitación.

Se incluyeron 433 pacientes en el E1. De ellos 135 fueron a la rama placebo, 137 a la BREX 1mg y 140 a la rama BREX 2mg. Los 20 pacientes restantes correspondían a una cuarta rama, BREX 0,5mg, que fue desestimada por considerarse dicha dosis como inefectiva. Se observó descenso significativo ($p<0,04$) del CMAI en la rama BREX 2mg, únicamente. Con excepción de los 20 pacientes antes mencionados, la principal causa de abandono del estudio fueron los eventos adversos. Entre los mismos destacan (con incidencia superior al 5%): cefalea, insomnio, mareos e infección urinaria.

En cuanto al E2, 270 fueron aleatorizados, correspondiendo 137 a la rama de titulación del BREX. Aunque no se observaron beneficios significativos respecto del placebo, un análisis *post hoc* reveló que los pacientes que recibieron la dosis de 2mg tendrían una reducción significativa del CMAI. En este estudio los eventos adversos predominantes fueron cefalea y somnolencia.

Tabla 1

Características comparadas del brexpiprazol y aripiprazol

FARMACODINAMIA	Brexpiprazol	Aripiprazol
Potencia de unión 5-HT _{2A} , 5-HT _{1A} y 1 α 1B	Mayor al aripiprazol	Menor a la del brexpiprazol
Potencia de unión H ₁	Menor a la del aripiprazol*	Mayor a la del brexpiprazol
Potencia de unión D ₂	Menor a la del aripiprazol**	Mayor a la del brexpiprazol
FARMACOCINÉTICA	Brexpiprazol	Aripiprazol
Biodisponibilidad	95%	85-90%
Unión a proteínas	99%	99%
Vida media	91 horas	75 horas
Metabolismo	CYP3A4, CYP2D6	CYP3A4, CYP2D6
Metabolito activo	?	dehidro-aripiprazol (principal)
Estado estacionario	10 a 12 días	14 días
Excreción***	Orina = 25% Heces = 46%	Orina = 25% Heces = 55%
Presentación	Comprimidos de 0,5, 1,2,3 y 4mg	Comprimidos de 5, 10, 15 y 20mg. Solución oral al 0,1%

*: se asociaría a menos sedación.

**: se asociaría con menos síntomas extrapiramidales.

***: como metabolito.

A la luz de estos resultados, los autores concluyeron que BREX a la dosis de 2mg una vez al día por vía oral, podría ofrecer beneficios en el tratamiento de la agitación por EA.

En 2023, Lee y colaboradores (9) realizaron un estudio de confirmación sobre la eficacia y tolerabilidad del BREX. Utilizaron un diseño aleatorizado, doble ciego y controlado. Se consideraron 2 ramas principales: BREX y placebo en razón 2:1. La rama BREX fue nuevamente aleatorizada (razón 1:2) a recibir dosis fijas de BREX 2mg o 3mg, durante 12 semanas. Al igual que el estudio de Grossberg (8), la medida de eficacia fue la reducción del CMAI en pacientes adultos con agitación por EA. Se incluyeron 345 pacientes, de los cuales 228 se asignaron a la rama BREX. Los autores observaron reducción significativa del CMAI, respecto del placebo, en la rama de pacientes que recibieron una u otra dosis de BREX. No se detectaron diferencias significativas en cuanto a eventos adversos entre las 3 ramas. Los eventos predominantes en las ramas BREX fueron somnolencia, mareo, diarrea e infección urinaria.

¿Brexiprazol o Aripiprazol?

Generar un verdadero aporte al arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de una patología determinada es extremadamente difícil. Esto es debido a que el medicamento “innovador” debe presentar una ventaja clínicamente significativa en cuanto a eficacia y/o seguridad. En segundo plano,

la ventaja podría ser económica, pero sin resignar eficacia ni seguridad en comparación con el medicamento estándar disponible en el mercado.

La organización sin fines de lucro, *Prescrire*, emite todos los años un documento llamado *Drugs to avoid*. En esta revisión se emiten juicios, basados en evidencia, sobre los medicamentos más novedosos (y no tanto) acerca del aporte que realizan individualmente a la terapéutica. Notará el lector, que la publicación de un “bravo” (es decir, un fármaco con beneficio potencial probable) no es frecuente (10). Estas iniciativas son muy importantes para evitar que los médicos prescriban medicamentos conocidos como *me too*. Estos corresponden a fármacos que poseen una pequeña diferencia estructural respecto de un medicamento “líder”, pero que no ofrece ninguna ventaja clínica apreciable en ensayos clínicos o ni siquiera los posee. Aún no está claro si este podría ser el caso del BREX respecto del ARI. La ausencia de estudios clínicos aleatorizados “cabeza a cabeza” entre estos dos fármacos dificulta esta diferenciación. Hasta ahora, la evidencia sugiere beneficios asociados al BREX en pacientes con agitación en el contexto de la EA, gracias a ciertas diferencias farmacodinámicas (antes mencionadas) en favor de este. Se deberá esperar evidencia confiable para el ARI en este grupo de pacientes para poder definir si existe superioridad del BREX y descartar la posibilidad de *me too*. Por el momento, solo se cuenta con evidencia para éste último en un número reducido de pacientes.

Referencias bibliográficas

- 1. Prince, Martin, et al. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Diss. Alzheimer's Disease International, 2015.
- 2. Antonsdottir IM, Smith J, Keltz M, Porssteinsson AP. Advancements in the treatment of agitation in Alzheimer's disease. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(11): 1649-56. doi: 10.1517/14656566.2015.1059422. PMID: 26159445.
- 3. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, Marano C, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, Pelton G, Rabins PV, Rosenberg PB, Schneider LS, Shade DM, Weintraub D, Yesavage J, Lyketsos CG; CitAD Research Group. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. JAMA. 2014 Feb 19;311(7):682-91. doi: 10.1001/jama.2014.93. PMID: 24549548; PMCID: PMC4086818.
- 4. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG; Detroit Expert Panel on Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. J Am Geriatr Soc. 2014 Apr;62(4):762-9. doi: 10.1111/jgs.12730. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24635665; PMCID: PMC4146407.
- 5. Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, Wang Z, Timmer M, Sultzer D, Shekelle PG. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011 Sep 28;306(12):1359-69. doi: 10.1001/jama.2011.1360. Erratum in: JAMA. 2012 Jan 11;307(2):147. PMID: 21954480.
- 6. Drye LT, Ismail Z, Porsteinsson AP, Rosenberg PB, Weintraub D, Marano C, Pelton G, Frangakis C, Rabins PV, Munro CA, Meinert CL, Devanand DP, Yesavage J, Mintzer JE, Schneider LS, Pollock BG, Lyketsos CG; CitAD Research Group. Citalopram for agitation in Alzheimer's disease: design and methods. Alzheimers Dement. 2012;8(2):121-30. doi: 10.1016/j.jalz.2011.01.007. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22301195; PMCID: PMC3333484.
- 7. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. CNS Spectr. 2016 Feb;21(1):1-6. doi: 10.1017/S1092852915000954. PMID: 26899451.
- 8. Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, Josiassen MK, Meulien D, Hobart M, Slomkowski M, Baker RA, McQuade RD, Cummings JL. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. Am J Geriatr Psychiatry. 2020 Apr;28(4):383-400. doi: 10.1016/j.jagp.2019.09.009. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31708380.
- 9. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, Chen D, Larsen KG, Kohegyi E, Hobart M, Cummings JL, Grossberg GT. Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2023 Dec 1;80(12):1307-1316. doi: 10.1001 / jamaneurol.2023.3810. PMID: 37930669; PMCID: PMC10628834
- 10. Prescrire. Drugs to avoid. In the name of better patient care: 2024 update. Disponible en: Prescrire IN ENGLISH - Drugs to avoid : 2024 update - Drugs to avoid : Drugs to avoid: 2024 update Consultado el 25 de marzo de 2024.

Natalia Tailanián (1), Juan Irigoyen (2), Gabriela Garrido (3)

1. Ex. Asist. Unidad Académica de Psiquiatría Pediátrica FMed-UDELAR.
2. Asist. Unidad Académica de Psiquiatría Pediátrica FMed-UDELAR.
3. Prof. Titular Unidad Académica de Psiquiatría Pediátrica FMed-UDELAR .

Fecha de recepción: 14 de marzo de 2024
Fecha de aceptación: 3 de mayo de 2024

Explorando el Espectro del Autismo en la edad adulta: desafíos y perspectivas

Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo, complejo y heterogéneo tanto en sus causas, clínica y trayectoria. Afecta de forma significativa las habilidades sociales, comunicativas, cognitivas y de adaptación, lo que se acompaña de diferencias en aspectos estructurales, funcionales, de conectividad cerebral y en los sistemas de neurotransmisores.

Presenta una alta prevalencia, siendo uno de los trastornos del neurodesarrollo con mayor aumento en las últimas décadas. Presenta un inicio en la infancia temprana, con continuidad a lo largo de toda la vida, implicando cambios en las manifestaciones clínicas, comorbilidades médicas y psiquiátricas y aspectos neurobiológicos.

Se ha señalado el aumento en el diagnóstico de TEA en adultos, seguramente asociado al aumento del reconocimiento y la prevalencia en etapas tempranas. Sin embargo, se reconoce la falta de comprensión, servicios adecuados y disponibilidad para esta población.

En el presente artículo se abordan aspectos de la complejidad del diagnóstico, las comorbilidades médicas y psiquiátricas frecuentes. Se presenta la evidencia y las limitaciones de los tratamientos farmacológicos para el TEA en adultos, incluyendo los antipsicóticos, antidepresivos y psicoestimulantes. Asimismo, se discuten los tratamientos no farmacológicos disponibles, analizando la accesibilidad a los mismos, especialmente en América Latina.

Palabras clave

Autismo – Adultos – Neurodesarrollo – Neurobiología – Sistemas serotoninérgicos – Sistemas dopaminaérgicos – Sistemas gabaérgicos – Sistemas glutamatérgicos – IRSS – Risperidona – Aripiprazol – Haloperidol – Clozapina.

Tailanián N, Irigoyen J, Garrido G. "Explorando el Espectro del Autismo en la edad adulta: desafíos y perspectivas". *Psicofarmacología Uruguay* 2024;23:8-14.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo, de inicio en la infancia, que generalmente tiene continuidad a lo largo de toda la vida, caracterizado por una deficiencia persistente en la comunicación e interacción social, la presencia de patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, y una alteración en la respuesta a estímulos sensoriales (1). Un gran número de trabajos epidemiológicos a nivel internacional estiman una prevalencia promedio de entre el 1% y 1.5% (2). En los Es-

tados Unidos, el *Centers for Disease Control* (CDC) identifica que uno de cada 36 niños tiene el diagnóstico de TEA, es 4 veces más frecuente en varones que en mujeres, siendo uno de los trastornos del neurodesarrollo con mayor aumento en su prevalencia (3–5). En cuanto a la edad adulta, el CDC estima una prevalencia de 2.21% (6). Afecta de forma significativa las habilidades sociales, comunicativas, cognitivas y de adaptación, lo que se acompaña de diferencias en aspectos estructurales, funcionales y de conectividad cerebral (7) (Ecker et al, 2015). Las causas del mismo son complejas, e incluyen la combinación de factores genéticos y ambientales aún no bien

definidos. Si bien se ha avanzado mucho en su estudio, en lugar de encontrar generalidades que nos permitan englobar el TEA dentro de un marco común, ha surgido un consenso de que es un trastorno complejo y heterogéneo (8), tanto en sus causas, características y trayectoria (9).

Neurobiología del TEA

En lo que se refiere al sustrato neurobiológico del TEA, el estudio del cerebro mediante técnicas imagenológicas ha permitido una mejor comprensión del mismo; en este sentido, en los últimos años ha surgido una creciente evidencia que indica diferencias a nivel cerebral entre los individuos con TEA y neurotípicos (10, 11); sin embargo, las mismas no son iguales a lo largo de la trayectoria vital (12). Algunos autores plantean que, en el TEA, el desarrollo cerebral podría dividirse en etapas: en la infancia, se observa una notoria expansión del crecimiento cerebral, mientras que, en la adolescencia y adultez se produce una reducción acelerada del mismo. Si esto es así, en la adultez, el volumen cerebral de los individuos con TEA decrecería a un ritmo más rápido que el normal, lo que tendría como consecuencia que al final de esta etapa vital, el cerebro sea ligeramente más pequeño que el promedio (7, 13). Por otro lado, en el último tiempo han surgido estudios que señalan que tanto el aumento del volumen total como la trayectoria evolutiva antes señalada no se observa de forma consistente entre los individuos dentro del espectro (9).

Lo mismo sucede en cuanto a las estructuras cerebrales afectadas; algunos autores plantean que la alteración en el desarrollo cerebral es focal o regional, estando afectadas de forma más importante aquellas regiones y sistemas neurales que probablemente se asocien a los pilares diagnósticos del TEA. Se destacan diferencias tanto en la superficie como en el espesor cortical en las regiones frontotemporal y frontoparietal, así como diferencias volumétricas en el complejo hipocampo-amigdalino, cerebelo y estriado. De forma interesante, alteraciones en las áreas de Broca y Wernicke se han asociado con déficits en la comunicación y el lenguaje, en la región frontotemporal y amígdala con una alteración en el procesamiento socioemocional y en el sistema frontoestriatal con comportamientos repetitivos y estereotipados (7, 14, 15). Otros trabajos señalan que lo que está afectado es la conectividad cerebral, con un patrón de hipo conectividad global, asociado a un conjunto con regiones hiperconectadas (16).

En cuanto a los sistemas neurotransmisores, se han detectado variaciones en el sistema GABAérgico, dopaminérgico, glutamatérgico y serotoninérgico (17). Por ejemplo, se ha observado que el procesamiento de las expresiones faciales asociadas a una emoción, el cual es modulado por sistemas serotoninérgicos, se encuentra alterado en adultos con TEA (18). Los sistemas dopaminaérgicos, en conjunto con la oxitocina y opioides endógenos median el circuito de recompensa social, cuya disfunción podría explicar las limitaciones en esta área (19). Por último, se ha detectado un desbalance de los

sistemas gabaérgicos y glutamatérgicos en diversas regiones cerebrales, tanto en modelos preclínicos como clínicos (20).

En suma, la evidencia hasta el momento señala que el cerebro de los individuos con TEA se encuentra en constante cambio y sugiere que en la edad adulta persiste la alteración de los procesos neurales y moleculares de los que depende el desarrollo cerebral. Estas diferencias con respecto al desarrollo neurotípico están asociadas a la presentación e intensidad de las manifestaciones clínicas; de esto se desprende que el estudio del cerebro en la población adulta es esencial para mejorar la evolución clínica y calidad de vida de estos, en tanto permita el desarrollo de mejores herramientas de intervención, tanto farmacológicas como conductuales.

Diagnóstico y continuidad a lo largo de la vida

El número de adultos con diagnóstico de trastorno del espectro autista está en aumento debido al crecimiento de los diagnósticos en la infancia (4, 5). Aunque la investigación en TEA ha crecido dramáticamente en las últimas décadas, TEA en la adultez permanece aun pobremente entendida (21).

Las investigaciones disponibles varían considerablemente según el grupo de edad, reflejando un importante y creciente interés en la identificación temprana y el tratamiento, con la esperanza de mejorar los resultados a largo plazo (22, 23). Las mejoras en el cuidado en los niños hacen probable que los resultados mejoren la calidad de vida, la independencia y la asociación con otros problemas en la edad adulta. Sin embargo, se observa que la transición entre la infancia, la adolescencia y la adultez conlleva importantes desafíos, y en particular se observa una falta de investigación y servicios adecuados para satisfacer las necesidades de esta población (21, 24).

Además, existe un creciente interés en la identificación de individuos con autismo que se diagnostican en la edad adulta. Las necesidades de los individuos en los que se diagnostica autismo en la infancia y aquellos en los que la condición transcurre sin diagnóstico hasta la juventud o edad adulta, son diferentes y también deben ser consideradas. En este sentido, es creciente la conciencia de la importancia de involucrar las opiniones y experiencias de personas con autismo para el diseño de las estrategias de abordajes y apoyos sociales.

Comorbilidades médicas y de salud mental frecuentemente asociadas

Los adultos con TEA a menudo presentan características asociadas, incluyendo discapacidad intelectual, epilepsia, trastornos del sueño, enfermedades autoinmunes, trastornos gastrointestinales y trastornos del comportamiento (25). Se han reportado altos índices de obesidad, hiperlipidemia e hipertensión, lo que implica un mayor riesgo de desarrollar diabetes, enfermedades cardíacas y cáncer. A pesar de tener condiciones de salud comunes y tratables, los adultos con TEA reportan dificultades para acceder a la atención médica.

Por otro lado, los médicos reportan una falta de conocimiento sobre el TEA, particularmente aquellos que brindan atención a adultos; en conjunto, esta situación podría ser causa de la menor expectativa de vida en esta población (23).

Una proporción considerable de adultos con TEA también experimenta comorbilidades psiquiátricas (26–28). Existe una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en adultos con TEA en comparación con individuos con discapacidad intelectual y la población en general (26, 29, 30), con algunos estudios que estiman que más del 75% de los adultos con TEA tienen al menos un diagnóstico de trastorno psiquiátrico en su vida (26, 31).

Los tipos de trastornos de salud mental experimentados por adultos con TEA incluyen trastornos de ansiedad, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo, que se informan consistentemente en frecuencias altas (27, 28, 32, 33). Trastornos graves y debilitantes, como trastornos psicóticos (incluyendo trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia), así como síntomas psicóticos (alucinaciones, catatonía, delirios, paranoia) también se han observado en una proporción sustancial (hasta el 50%) de adultos con TEA (26–28).

Además, muchos adultos con TEA, especialmente aquellos con discapacidad intelectual comórbida y comunicación limitada, presentan trastornos de comportamiento graves (Matson y Rivet, 2008). Los comportamientos desafiantes pueden incluir agresión física y verbal, destrucción de propiedad, fuga y comportamiento autolesivo, cada uno de los cuales ocurre con más frecuencia en adultos con TEA que en aquellos con discapacidad intelectual (25, 34). Estos comportamientos suelen ser graves y persistentes, y probablemente reflejan una interacción compleja entre factores ambientales, necesidades de salud física, gravedad del TEA y psicopatología.

En conjunto, si bien son necesarios una mayor cantidad y calidad de estudios, los datos señalan que el desarrollo evolutivo en el área familiar, laboral, vincular y de salud es significativamente inferior que en los pares neurotípicos.

Tratamientos: objetivos, disponibilidad y accesibilidad

Se considera que el autismo en la mayor parte de los casos necesita de apoyos a lo largo de toda la vida (35). Actualmente, al igual que en la niñez y adolescencia, los abordajes aprobados y disponibles para el autismo en la adultez no son curativos, sino que tienen como objetivo mejorar el potencial del individuo, mejorar la calidad de vida y el tratamiento de las condiciones asociadas. La heterocronicidad del autismo (36), su presentación cambiante con el desarrollo implica también necesidades de apoyo diferentes. Especialmente, la transición entre la adolescencia y la adultez implica nuevos y marcados desafíos, por lo que es posible que se requieran diferentes tipos de abordajes (37).

Los abordajes se pueden agrupar en: psicosociales y educativos, y farmacológicos, cuyas indicaciones, recursos disponibles

y usos varían sensiblemente desde la infancia a la edad adulta.

En el último tiempo se asiste a una creciente preocupación por la baja disponibilidad de abordajes psicosociales y educativos en la juventud y en la adultez (38). Aunque es aceptado que el autismo es una discapacidad crónica que requiere habitualmente algún grado de apoyo externo a lo largo de toda la vida, a medida que se avanza en la edad, los servicios son más limitados (39). Muchos adolescentes y adultos, particularmente aquellos con mayores habilidades cognitivas, pierden las ayudas y servicios especializados, dejando una desprotección frente a los nuevos desafíos de estas etapas etarias y expuestos a peores resultados (39). Esto puede deberse a que los apoyos que se necesitan son inexistentes o inaccesibles, respondiendo a falta de priorización por parte de los sistemas de gestión de salud (38–40).

Sin embargo, en contraste con el decreciente uso de abordajes psicosociales y educativos, el uso de medicación en individuos con autismo aumenta con la edad (26) y se ha evidenciado que la prevalencia de uso de psicofármacos en este grupo es claramente mayor que en la población general y que en pacientes con discapacidad intelectual (26, 41, 42). El incremento en la identificación de comorbilidades en adultos con autismo ha llevado a un aumento en la aplicación de intervenciones psicofarmacológicas, pero también en parte puede deberse a la baja disponibilidad de recursos psicosociales para este grupo de edad (38, 39).

Se estima que entre el 50 y el 80% de los adultos con autismo reciben al menos un medicamento psicotrópico, y que una alta proporción de estos reciben 2 o más fármacos (42, 43). Se ha observado que los problemas de comportamiento, aún en ausencia de otros trastornos psiquiátricos diagnosticados, es el principal factor asociado al uso de medicación y que los fármacos más usados fueron los antipsicóticos, seguidos por fármacos para el TDAH y antidepresivos. Además, tanto la mayor edad como los trastornos psiquiátricos comórbidos estuvieron asociados a mayor uso de psicofármacos (42, 43).

Abordajes farmacológicos en adultos con autismo: evidencias y limitaciones

A pesar de las altas tasas de uso de psicofármacos, hay pocos medicamentos psicotrópicos que se pueden considerar con una base de evidencia establecida para adultos con autismo (42–44). Hasta la fecha, la FDA, la EMA y otras agencias reguladoras, solo han aprobado dos antipsicóticos, risperidona y aripiprazol, para el tratamiento farmacológico de la irritabilidad en el autismo (45–50), pero esta indicación se limita a niños y adolescentes sin que existan recomendaciones para adultos (51).

Como se ha mencionado, los problemas de comportamiento y emocionales son frecuentes en el autismo y puede considerarse el uso de psicofármacos, especialmente cuando las intervenciones psicosociales y modificaciones ambientales no han sido eficaces. Es aceptado que su indicación debe realizarse con especial precaución en esta población, ya que el

diagnóstico de las condiciones comórbidas implica desafíos adicionales, relacionados con la presentación y la capacidad de comunicación. La experiencia y comprensión de los clínicos sobre todas estas condiciones, y cómo puede diferir su presentación en el autismo, son esenciales para asegurar un diagnóstico correcto (51).

Múltiples estudios se han llevado a cabo para investigar acerca de los efectos de los psicofármacos en los adultos con autismo, sin embargo, los resultados han sido contradictorios y no existe un acuerdo consensuado con respecto a su indicación generalizada.

En forma inversa a como ocurre en el estudio de diversos tratamientos, en el autismo se ha intentado extrapolar a la edad adulta, la eficacia de los fármacos que tienen evidencia en el tratamiento de niños y adolescentes.

Sin embargo, no hay comparaciones sistemáticas de los efectos de los medicamentos psicotrópicos en diferentes grupos de edad. Muchos estudios que incluyen adultos también incluyen a personas más jóvenes, pero no desagregan los datos en función de la edad (51). Esta desagregación en un número grande de pacientes de diferentes edades podría revelar un efecto de la edad. No está claro si la propia condición de espectro autista modula los efectos de los medicamentos psicotrópicos. Se ha hipotetizado que las características cerebrales funcionales y estructurales que difieren entre las personas que presentan autismo, podrían alterar los efectos de los psicotrópicos, así como también la proporción de efectos adversos que se ha reportado (52).

Los fármacos más estudiados y que han reportado algún grado de efectividad son los antipsicóticos, los antidepresivos y los fármacos indicados para el trastorno por déficit de atención cuando se presenta en asociación (42–44, 53, 54). En los estudios llevados a cabo, los antipsicóticos son, en general, el grupo de medicación más comúnmente utilizados (43, 55), con resultados contradictorios. Existe cierta evidencia de que el uso de risperidona podría ser eficaz en adultos con autismo para reducir el comportamiento repetitivo, agresivo y autolesivo, basándose en dos ensayos clínicos controlados en esta población. Aunque con menos evidencia, el aripiprazol se ha mostrado eficaz en mejorar el humor y comportamiento en adultos con autismo, con mejoras en la interacción social, compulsivos, auto y heteroagresividad e irritabilidad (42, 56).

Por otro lado, una reciente revisión que incluye 21 ensayos clínicos controlados concluye que hay suficiente evidencia para la recomendación de risperidona y aripiprazol para niños con TEA pero no la evidencia no es aún suficiente para la recomendación de estos antipsicóticos u otros en adultos, considerando también un riesgo aumentado de diferentes efectos adversos (57).

Con respecto a otros antipsicóticos, la Agencia Europea de Medicamentos ha aprobado el Haloperidol para la agresión persistente y severa en niños y adolescentes con autismo, cuando otros tratamientos no han funcionado o causan efectos secundarios inaceptables (58), pero existen pocos estudios que lo evalúen en población adulta. Por otro lado, la clozapina, indicada para la esquizofrenia resistente al tratamiento,

en algunos estudios ha dado como resultado una reducción de la agresión e irritabilidad y una mejoría en la interacción social en un pequeño número de adultos con autismo (59, 60). Aunque la evidencia es escasa, este fármaco podría ser beneficioso para el comportamiento disruptivo en adultos con autismo que no responden a otros antipsicóticos.

Dentro de los antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los más comúnmente prescritos para adultos con autismo. Si bien se ha identificado un aumento de la serotonina a nivel periférico (61), siendo la hiperserotoninemia el primer biomarcador detectado en el TEA, y se han postulado alteraciones del sistema de serotonina a nivel cerebral (62), la contribución de la serotonina a la fisiopatología del TEA, sigue sin entenderse del todo. En el autismo, se ha hipotetizado que estas alteraciones podrían estar en la base del comportamiento repetitivo, por lo que los ISRS podrían reducir el comportamiento repetitivo, además de las mejoras en el estado de ánimo y síntomas ansiosos (42).

Si bien se han realizado considerables investigaciones sobre el uso de ISRS en adultos con autismo, los resultados han sido mixtos. De estos, la fluoxetina es el que ha mostrado eficacia en reducción del comportamiento repetitivo y síntomas obsesivos (pero no compulsivo), habiendo llevado a cabo dos ensayos clínicos controlados (42, 54, 63, 64). Por otro lado, la incidencia de efectos adversos, en particular inquietud, agitación o activación fue considerable, por lo que se recomienda su indicación con precaución (65).

Otros ISRS, como la sertralina y fluvoxamina han mostrado algunos beneficios, pero no es posible aún determinar su eficacia. Otros antidepresivos, como la venlafaxina, en algunos estudios pequeños han mostrado alguna eficacia, pero se considera que aún no hay suficiente evidencia para respaldar su uso (42).

Los psicoestimulantes han sido de los fármacos más estudiados para el TDAH en el autismo en niños, basándose en la frecuente comorbilidad entre ambos trastornos. Se ha informado que el metilfenidato y la guanfacina son efectivos para el manejo de la hiperactividad en niños con autismo, aunque su utilización aún es *off label*. Se ha visto que el metilfenidato de liberación inmediata fue menos efectivo para las personas con autismo que para aquellas que no lo presentaban, y que además este primer grupo tenía mayores probabilidades de experimentar efectos secundarios (53, 66).

Por tanto, debido al aumento en la prevalencia del TEA y el incremento en el uso de medicación psicofarmacológica en esta población, es crucial llevar a cabo investigaciones rigurosas para determinar la eficacia de estas intervenciones, así como el desarrollo de guías y pautas clínicas específicas para el uso de medicamentos en adultos con TEA.

Factores pronósticos en adultos diagnosticados con autismo

Varios estudios recientes han informado sobre desenlaces poco satisfactorios a largo plazo en cuanto a educación, em-

pleo, vida independiente y relaciones sociales (52). Se observa que aunque la gravedad de los síntomas nucleares del autismo tiende a disminuir con el tiempo, la mayoría de los adultos que fueron diagnosticados de niños presentan resultados limitados, con fallas importantes en la inclusión social (28, 67–69). Las estimaciones indican que sólo el 20% logra alcanzar buenos resultados, mientras que aproximadamente el 50% no logra alcanzar la independencia en el área vida, empleo y relaciones cercanas (70).

Cuando se analizan los posibles factores predictores de los resultados a largo plazo, se ha observado que la intensidad de los síntomas, el funcionamiento a nivel intelectual y el desarrollo verbal se encuentran entre los indicadores pronósticos más sólidos en el TEA (41, 69). Los estudios señalan que las posibilidades de vivir de forma independiente, así como las perspectivas laborales y de integración social son bajas cuando, en la infancia, el CI es inferior a 70 y/o no se logra un desarrollo adecuado a nivel verbal. Sin embargo, si bien un coeficiente intelectual más alto a menudo se ha asociado con un resultado más positivo, los hallazgos sobre el valor predictivo de la gravedad de los síntomas en la infancia combinados con el coeficiente intelectual, no son lineales y han sido contradictorios en los estudios (41, 69). Además, se considera que con la tendiente visibilidad, diagnóstico y tratamiento precoz, estos factores podrán ser caracterizados en forma más precisa en próximos estudios (71).

Por otra parte, sabemos que la inclusión en actividades sociales y académicas se asocian a un mayor bienestar social y psicológico en la edad adulta, independientemente de la edad, CI o sexo. Por otro lado, los adultos con autismo no solo presentan un alto riesgo de pobres resultados en logros sociales, educacionales y laborales, sino también una mayor prevalencia de complicaciones médicas y una menor expectativa de vida (72–74). Cuando se compara con población general y con muestras de primos o hermanos sin esta condición, se estima que el riesgo de muerte prematura es 2 a 10 veces mayor en la población que presenta autismo (72, 73). Asimismo, se ha estimado que las personas con autismo mueren hasta aproximadamente 20 años antes que las personas sin esta condición (75).

En relación a esto último, se ha encontrado que el autismo se asocia a mayor prevalencia de patología médico-psiquiátrica y médico no psiquiátrica, así como también con una mayor mortalidad por causas no naturales (como lesiones e intoxicaciones) y también por causas naturales, como problemas neurológicos, respiratorios, cardiovasculares y metabólicos (74–76). Así, se ha visto que las personas con TEA tienen más probabilidades de presentar obesidad, sedentarismo y recibir medicamentos psicotrópicos que aumentan la presencia de problemas físicos (73).

Además se ha sugerido que la mortalidad excesiva en el autismo también podría estar relacionada con problemas relacionados con el acceso a los servicios de salud (77). Dentro de estas últimas, se han identificado diferentes barreras que limitan de alguna forma la atención para personas con au-

tismo. Entre ellos, se ha identificado el conocimiento de los médicos, el entorno y los eventos de la vida que dificultan la gestión de condiciones de salud. Es posible que las personas con autismo se sometan a menos pruebas de detección, limitando así las oportunidades para diagnósticos oportunos y potencialmente salvadores de vidas (75).

El género es otro posible moderador de la mortalidad excesiva en autismo. En comparación con los varones, se ha informado que las mujeres con autismo tienen un mayor riesgo de mortalidad prematura (72, 73, 78). No está clara la causa de la existencia de estas diferencias dependientes del género.

En conclusión, es posible que una interacción entre vulnerabilidades biológicas subyacentes, estilos de vida y barreras para acceder al sistema de atención médica contribuyan en las diferencias observadas en cuanto a los patrones de diagnóstico de los pacientes con autismo y la población general, lo que repercute en la mortalidad.

Por lo tanto, es esencial tomar en cuenta la mayor tasa de mortalidad entre las personas con TEA al planificar y brindar atención médica y de apoyo. Aunque una parte considerable de las muertes en este grupo se relaciona con causas externas, tanto intencionales como no intencionales, también es importante reconocer que muchas personas con TEA fallecen debido a condiciones de salud subyacentes. Dado que este incremento en el riesgo de mortalidad parece estar influenciado en parte por la presencia simultánea de otras condiciones, es crucial proporcionar un nivel más elevado de apoyo y atención a esta población.

Inequidad de disponibilidad y acceso a los servicios en América Latina

En los países de bajos y medianos recursos, existe limitada investigación acerca del uso de servicios por parte de personas con autismo a lo largo de su vida, existiendo a su vez importantes disparidades relacionadas con la distribución desigual de los derechos sociales, económicos, políticos y ambientales (79). Aunque la prevalencia y la presentación clínica del autismo no tienen diferencias significativas por etnia ni clases socioeconómicas (5), estas diferencias afectan las tasas de identificación, diagnóstico y acceso a los servicios requeridos (79). En particular, existe evidencia de diferencias entre niños de raza blanca latinos y niños de raza blanca no latinos (80, 81).

El grupo Red de Autismo Lationamericano (REAL) ha estudiado varios países de América Latina, que incluye Argentina, Uruguay, Brasil, Chile, Venezuela y República Dominicana, describiendo los diferentes tipos de servicios utilizados por personas con autismo y comparando su utilización en diferentes etapas de la vida (39). En estos países, independientemente del nivel de ingresos (82), existen dificultades en el acceso a servicios y especialistas capacitados, por la escasez de profesionales de salud mental y gastos en salud mental por debajo de los estándares (83). Aunque la mayoría de los participantes informan cobertura universal en salud mental,

al analizar la calidad de la misma, se observa generalmente servicios saturados, falta de profesionales capacitados y demoras importantes en la atención (38, 84). En este estudio, se encontró que los estándares de tratamiento en latino américa están muy por debajo de los estándares de tratamiento recomendados (85), reportando que más de un tercio de los participantes recibía cero horas por semana de tratamientos de rehabilitación, y que solo el 3% recibía más de 20 horas. Agregado a esto, se encontró que el número de horas por semana disminuye con la edad, lo que deja en mayor vulnerabilidad a los adolescentes, jóvenes y adultos.

Por otro lado, a pesar de la falta de terapias farmacológicas eficaces disponibles para los síntomas centrales del autismo en la actualidad, se encontró que el 37% de la muestra ha recibido medicación durante su vida y que, al igual que en otras regiones del mundo, su uso aumenta con la edad.

Por lo tanto, hay que considerar que las desigualdades socioeconómicas existentes no solo afectan el proceso de iden-

tificación y diagnóstico inicial de personas con autismo (80), sino también el acceso o la continuidad a los abordajes necesarios para adultos con autismo (86).

Conclusiones

El número de adultos diagnosticados con trastorno del espectro autista está en aumento debido al crecimiento de los diagnósticos en la infancia, y la realización de diagnóstico de autismo leves en la adultez. Sin embargo, hay una falta de investigación en esta edad y la creación de servicios adecuados para satisfacer las necesidades de esta población no acompañan este incremento. Los estudios han revelado que los adultos con TEA enfrentan desafíos significativos en áreas como la salud física, mental, el lenguaje funcional, la vida independiente, el empleo y las relaciones sociales.

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington DC, USA; 2013.
2. Zwaigenbaum L, Penner M. Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *BMJ*. 21 de mayo de 2018;k1674.
3. Maenner MJ. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ* [Internet]. 2023 [citado 4 de mayo de 2024];72. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/ss/7202a1.htm>
4. Fombonne E. Editorial: The rising prevalence of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2018;59(7):717-20.
5. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*. 2022;15(5):778-90.
6. Dietz PM, Rose CE, McArthur D, Maenner M. National and State Estimates of Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. diciembre de 2020;50(12):4258-66.
7. Ecker, C., & Murphy, D. Imaging of autism spectrum disorders. *New Oxford Textbook of Psychiatry*, 279.; 2020.
8. Constantino JN, Charman T, Jones E. Clinical and translational implications of new understanding of a developmental sub structure for autism. *Annu Rev Clin Psychol*. 7 de mayo de 2021;17:365-89.
9. Amaral DG, Li D, Libero L, Solomon M, Van de Water J, Mastergeorge A, et al. In pursuit of neurophenotypes: The consequences of having autism and a big brain. *Autism Res*. mayo de 2017;10(5):711-22.
10. van Rooij D, Anagnostou E, Arango C, Auzias G, Behrmann M, Busatto GF, et al. Cortical and Subcortical Brain Morphometry Differences Between Patients With Autism Spectrum Disorder and Healthy Individuals Across the Lifespan: Results From the ENIGMA ASD Working Group. *AJP*. abril de 2018;175(4):359-69.
11. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 16 de enero de 2020;6(1):5.
12. Lange N, Travers BG, Bigler ED, Prigge MBD, Froehlich AL, Nielsen JA, et al. Longitudinal Volumetric Brain Changes in Autism Spectrum Disorder Ages 6–35 Years. *Autism Res*. febrero de 2015;8(1):82-93.
13. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain Growth Across the Life Span in Autism: Age-Specific Changes in Anatomical Pathology. *Brain Res*. 22 de marzo de 2011;1380:138-45.
14. Ha S, Sohn IJ, Kim N, Sim HJ, Cheon KA. Characteristics of Brains in Autism Spectrum Disorder: Structure, Function and Connectivity across the Lifespan. *Exp Neurol*. diciembre de 2015;24(4):273-84.
15. Gibbard CR, Ren J, Skuse DH, Clayden JD, Clark CA. Structural connectivity of the amygdala in young adults with autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping*. 2018;39(3):1270-82. de mayo de 2024]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0175870>
17. Marotta R, Risoleo MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L, et al. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sciences*. marzo de 2020;10(3):163.
18. Response inhibition and serotonin in autism: a functional MRI study using acute tryptophan depletion | *Brain* | Oxford Academic [Internet]. [citado 4 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/137/9/2600/2848190>
19. Chevallier C, Kohls G, Troiani V, Brodtkin ES, Schultz RT. The Social Motivation Theory of Autism. *Trends Cogn Sci*. abril de 2012;16(4):231-9.
20. IJMS | Free Full-Text | Autism Spectrum Disorder: Focus on Glutamatergic Neurotransmission [Internet]. [citado 4 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3861>
21. Volkmar FR, Reichow B, McPartland JC, editores. *Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorders* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [citado 4 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-0506-5>
22. Fuentes J, Hervás A, Howlin P, (ESCAP ASD Working Party). ESCAP practice guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1 de junio de 2021;30(6):961-84.
23. Murphy CM, Wilson CE, Robertson DM, Ecker C, Daly EM, Hammond N, et al. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis, management, and health services development. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 7 de julio de 2016;12:1669-86.
24. Schall CM, McDonough JT. Autism spectrum disorders in adolescence and early adulthood: Characteristics and issues. *Journal of Vocational Rehabilitation*. 2010;32(2):81-8.
25. Matson JL, Goldin RL. Early Intensive Behavioral Interventions: Selecting behaviors for treatment and assessing treatment effectiveness. *Research in Autism Spectrum Disorders*. febrero de 2014;8(2):138-42.
26. Buck TR, Viskochil J, Farley M, Coon H, McMahon WM, Morgan J, et al. Psychiatric Comorbidity and Medication Use in Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. diciembre de 2014;44(12):3063-71.
27. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. diciembre de 2009;9(1):35.
28. 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*. junio de 2013;52(6):572-581.e1.
29. Bradley EA, Summers JA, Wood HL, Bryson SE. Comparing Rates of Psychiatric and Behavior Disorders in Adolescents and Young Adults with Severe Intellectual Disability with and without Autism. *J Autism Dev Disord*. abril de 2004;34(2):151-61.
30. Underwood L, McCarthy J, Tsakanikos E. Mental health of adults with autism spectrum disorders and intellectual disability: Current Opinion in Psychiatry. septiembre de 2010;23(5):421-6.
31. Ghaziuddin M, Zafar S. Psychiatric comorbidity of adults with autism spectrum disorders. *Clinical Neuropsychiatry*. 1 de enero de 2008;5:9-12.
32. Stewart M, Barnard L, Pearson J, Hasan R, O'Brien G. Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: A review. *Autism : the international journal of research and practice*. 1 de febrero de 2006;10:103-16.
33. Sterling L, Dawson G, Estes AM, Greenson J. Characteristics Associated with Presence of Depressive Symptoms in Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 1 de agosto de 2008;38:1011-8.
34. Matson JL, Rivet TT, Fodstad JC, Dempsey T, Boisjoli JA. Examination of adaptive behavior differences in adults with autism spectrum disorders and intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities*. 1 de noviembre de 2009;30(6):1317-25.
35. Volkmar FR, Wolf JM. When children with autism become adults. *World Psychiatry*. febrero de 2013;12(1):79-80.
36. Georgiades S, Bishop SL, Frazier T. Editorial Perspective: Longitudinal research in autism – introducing the concept of ‘chronogeneity’. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2017;58(5):634-6.

- 37. Bishop-Fitzpatrick L, Minshew NJ, Eack SM. A Systematic Review of Psychosocial Interventions for Adults with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* marzo de 2013;43(3):687-94.
- 38. Torres A, Lecusay D, Valdez D, Rosoli A, Garrido G, Cukier S, et al. Use of allied-health services and medication among adults with ASD in Latin America. *Autism Research.* octubre de 2021;14(10):2200-11.
- 39. Montiel-Nava C, Cukier S, Garrido G, Valdez D, Paula CS, García R, et al. Service encounters across the lifespan in individuals with autism spectrum disorders: Results from a multisite study in Latin America. *Research in Autism Spectrum Disorders.* noviembre de 2020;79:101670.
- 40. Characterizing the daily life, needs, and priorities of adults with autism spectrum disorder from Interactive Autism Network data - Katherine Gotham, Alison R Marvin, Julie Lounds Taylor, Zachary Warren, Connie M Anderson, Paul A Law, Jessica K Law, Paul H Lipkin, 2015 [Internet]. [citado 20 de abril de 2024]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1362361315583818>
- 41. Esbensen AJ, Bishop SL, Seltzer MM, Greenberg JS, Taylor JL. Comparisons between Individuals with Autism Spectrum Disorders and Individuals with Down Syndrome in Adulthood. *Am J Intellect Dev Disabil.* 1 de julio de 2010;115(4):277-90.
- 42. Taylor LJ. Psychopharmacologic intervention for adults with autism spectrum disorder: A systematic literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 1 de mayo de 2016;25:58-75.
- 43. Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* enero de 2017;135(1):8-28.
- 44. Salazar de Pablo G, Pastor Jordá C, Vaquerizo-Serrano J, Moreno C, Cabras A, Arango C, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Pharmacological Interventions for Irritability and Emotional Dysregulation in Autism Spectrum Disorder and Predictors of Response. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1 de febrero de 2023;62(2):151-68.
- 45. Bonati M, Clavenna A. The epidemiology of psychotropic drug use in children and adolescents. *International review of psychiatry (Abingdon, England).* junio de 2005;17(3):181-8.
- 46. Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B, Rusiecki D, Bennett TA, Beyene J. Atypical Antipsychotics for Irritability in Pediatric Autism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* abril de 2019;29(3):168-80.
- 47. Maneeton N, Maneeton B, Puthisri S, Woottiluk P, Narkpongphun A, Srisuranont M. Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *NDT.* julio de 2018;Volume 14:1811-20.
- 48. Lyra L, Rizzo LE, Sunahara CS, Pachito DV, Latorraca C de OC, Martimbiano ALC, et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? *Sao Paulo Med J.* 2017;135(2):192-201.
- 49. Elbe D, Lalani Z. Review of the Pharmacotherapy of Irritability of Autism. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* mayo de 2012;21(2):130-46.
- 50. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism Spectrum Disorder: consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* enero de 2018;32(1):3-29.
- 51. Manente C, LaRue R, Maraventano J, Butler C, Budge J, Scarpa C, et al. Leisure and Adaptive Behavior for Individuals with Autism. En 2022. p. pp 333-356.
- 52. Crespi B. Pattern Unifies Autism. *Front Psychiatry [Internet].* 12 de febrero de 2021 [citado 20 de abril de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2021.621659/full>
- 53. Sturman N, Deckx L, Driel ML van. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2017 [citado 22 de abril de 2024];(11). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011144.pub2/full/es>
- 54. Williams K, Wheeler DM, Silove N, Hazell P. Cochrane Review: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Evid-Based Child Health.* julio de 2011;6(4):1044-78.
- 55. Sawyer A, Lake JK, Lunskey Y, Liu SK, Desarkar P. Psychopharmacological treatment of challenging behaviours in adults with autism and intellectual disabilities: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 1 de julio de 2014;8(7):803-13.
- 56. Sifias S, Çıray O, Wu H, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Krause M, et al. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Molecular Autism.* 4 de marzo de 2022;13(1):10.
- 57. Deb S, Roy M, Limbu B, Brizard BA, Murugan M, Roy A, et al. Randomised controlled trials of antipsychotics for people with autism spectrum disorder: a systematic review and a meta-analysis. *Psychological Medicine.* diciembre de 2023;53(16):7964-72.
- 58. Haldol and associated names - referral | European Medicines Agency [Internet]. [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/haldol-associated-names>
- 59. Retrospective Review of Clozapine in the Treatment of Patien... : Journal of Clinical Psychopharmacology [Internet]. [citado 22 de abril de 2024]. Disponible en: https://journals.lww.com/psychopharmacology/abstract/2011/06000/retrospective_review_of_clozapine_in_the_treatment.13.aspx
- 60. Rothärmel M, Szymoniak F, Pollet C, Beherec L, Quesada P, Leclerc S, et al. Eleven Years of Clozapine Experience in Autism Spectrum Disorder: Efficacy and Tolerance. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* diciembre de 2018;38(6):577.
- 61. Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology.* 1 de junio de 2014;24(6):919-29.
- 62. Muller CL, Anacker AMJ, Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neuroscience.* 3 de mayo de 2016;321:24-41.
- 63. 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. *AJP.* marzo de 2012;169(3):292-9.
- 64. Buchsbaum MS, Hollander E, Mehmet Haznedar M, Tang C, Spiegel-Cohen J, Wei TC, et al. Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 1 de junio de 2001;4(2):119-25.
- 65. Li C, Bai Y, Jin C, Zhong F, Guo Q, Liu W. Efficacy and Safety of Fluoxetine in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *American Journal of Therapeutics.* mayo de 2020;27(3):e312-5.
- 66. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Randomized, Controlled, Crossover Trial of Methylphenidate in Pervasive Developmental Disorders With Hyperactivity. *Archives of General Psychiatry.* 1 de noviembre de 2005;62(11):1266-74.
- 67. Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M. Adult Outcome for Children with Autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 1 de marzo de 2004;45:212-29.
- 68. Farley M, McMahon WM, Kirby AV. Range of Adult Outcomes. En: Volkmar FR, Reichow B, McPartland JC, editores. *Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorders [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2024 [citado 4 de mayo de 2024]. p. 275-303. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-031-46463-8_11
- 69. Mason D, Capp SJ, Stewart GR, Kempton MJ, Glaser K, Howlin P, et al. A Meta-analysis of Outcome Studies of Autistic Adults: Quantifying Effect Size, Quality, and Meta-regression. *J Autism Dev Disord.* 1 de septiembre de 2021;51(9):3165-79.
- 70. Steinhausen H C., Mohr Jensen C, Lauritsen MB. A systematic review and meta-analysis of the long-term overall outcome of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand.* junio de 2016;133(6):445-52.
- 71. Shi B, Wu W, Dai M, Zeng J, Luo J, Cai L, et al. Cognitive, Language, and Behavioral Outcomes in Children With Autism Spectrum Disorders Exposed to Early Comprehensive Treatment Models: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Front Psychiatry [Internet].* 26 de julio de 2021 [citado 13 de abril de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2021.691148/full>
- 72. Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, Larsson H, Lichtenstein P, Bölte S. Premature mortality in autism spectrum disorder. *The British Journal of Psychiatry.* marzo de 2016;208(3):232-8.
- 73. Forsyth L, McSorley M, Rydzewska E. All-cause and cause-specific mortality in people with autism spectrum disorder: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 1 de julio de 2023;105:102165.
- 74. Catalá-López F, Hutton B, Page MJ, Driver JA, Ridao M, Alonso-Arroyo A, et al. Mortality in Persons With Autism Spectrum Disorder or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics.* 4 de abril de 2022;176(4):e216401.
- 75. Bishop-Fitzpatrick L, Movaghar A, Greenberg JS, Page D, DaWalt LS, Brilliant MH, et al. Using Machine Learning to Identify Patterns of Lifetime Health Problems in Decedents with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res.* agosto de 2018;11(8):1120-8.
- 76. Rydzewska E, Dunn K, Cooper SA. Umbrella systematic review of systematic reviews and meta-analyses on comorbid physical conditions in people with autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry.* enero de 2021;218(1):10-9.
- 77. Calleja S, Islam FMA, Kingsley J, McDonald R. Healthcare access for autistic adults: A systematic review. *Medicine.* 17 de julio de 2020;99(29):e20899.
- 78. Gillberg C, Billstedt E, Sundh V, Gillberg IC. Mortality in Autism: A Prospective Longitudinal Community-Based Study. *J Autism Dev Disord.* 1 de marzo de 2010;40(3):352-7.
- 79. Rubin L, Geller R, Nodvin J, Marcus M, Howett M, Merrick J. Break the Cycle of environmental health disparities in vulnerable children. *Reviews on environmental health.* 1 de septiembre de 2011;26:135-7.
- 80. Montiel-Nava C, Chacín JA, González-Ávila Z. Age of diagnosis of autism spectrum disorder in Latino children: The case of Venezuelan children. *Autism.* 1 de julio de 2017;21(5):573-80.
- 81. Mandell DS, Wiggins LD, Carpenter LA, Daniels J, DiGiuseppi C, Durkin MS, et al. Racial/Ethnic Disparities in the Identification of Children With Autism Spectrum Disorders. *Am J Public Health.* marzo de 2009;99(3):493-8.
- 82. World Bank [Internet]. [citado 14 de abril de 2024]. World Bank Annual Report 2017. Disponible en: <https://documents.worldbank.org/en/publication/documents-reports/documentdetail/143021506909711004/World-Bank-Annual-Report-2017>
- 83. World Health Organization. Mental health atlas 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citado 14 de abril de 2024]. 62 p. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/272735>
- 84. Paula CS, Cukier S, Cunha GR, Irarrázaval M, Montiel-Nava C, García R, et al. Challenges, priorities, barriers to care, and stigma in families of people with autism: Similarities and differences among six Latin American countries. *Autism.* noviembre de 2020;24(8):2228-42.
- 85. Kasari C. Update on behavioral interventions for autism and developmental disabilities. *Current Opinion in Neurology.* abril de 2015;28(2):124.
- 86. Shattuck PT, Garfield T, Roux AM, Rast JE, Anderson K, Hassrick EM, et al. Services for Adults With Autism Spectrum Disorder: a Systems Perspective. *Curr Psychiatry Rep.* 5 de febrero de 2020;22(3):13.