

Inhibidores de serotonina en el autismo.

Por: Aurora Medellín, Lucía Torres, Ana Karen R. Manrique e Ingrid Tellez

Asesor: Alma Ayala

INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno complejo del desarrollo que aparece en los primeros 3 años de la vida, aunque algunas veces el diagnóstico se hace mucho después. Éste afecta el desarrollo normal del cerebro, en las habilidades sociales y de comunicación.

Las características de este padecimiento son: escasa interacción social, problemas en la comunicación verbal y no verbal, actividades e intereses gravemente limitados y repetitivos.

En la actualidad se conoce que los neurotransmisores, juegan un papel importante en este padecimiento (Lam et al., 2006). Entendemos por neurotransmisor a las moléculas con actividad biológica sintetizadas generalmente por las neuronas, almacenadas en vesículas ubicadas en el axón terminal de la neurona presináptica y vertidas al espacio entre ellas (sináptico) y que, permiten la transmisión del impulso nervioso.

Algunos neurotransmisores que tienen un papel importante en el autismo son: serotonina, dopamina, norepinefrina, acetil colina, ácido gama-aminobutírico (GABA), oxitocina, opioides endógenos y cortisol.

La serotonina ha sido uno de los más estudiados. Un factor que nos demuestra que la serotonina esta involucrada en el autismo, es que, los pacientes diagnosticados con este síndrome presentan niveles altos de esta sustancia en la sangre. Además en estudios experimentales con animales de laboratorio se ha encontrado que bajos niveles maternos de serotonina, ocasionan alteraciones histológicas en el hipocampo y las células de Purkinje, mismas que se han encontrado en personas que padecen de autismo.

Actualmente se comercializan medicamentos como la fluvoxamina y fluoxetina que inhiben la captación de serotonina, disminuyendo su actividad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué tan efectivos serán los medicamentos que disminuyen los niveles de serotonina para reducir síntomas clásicos de los pacientes diagnosticados con autismo?

HIPÓTESIS

Si varios de los síntomas presentes en el autismo podrían atribuirse a los altos niveles plasmáticos de serotonina encontrados en estos enfermos, entonces los medicamentos que reducen los niveles de serotonina tendrán impacto, disminuyendo algunos de los síntomas presentes en el espectro autista.

OBJETIVO

Conocer el efecto de medicamentos que modifican los niveles de serotonina, sobre algunos de los síntomas del espectro autista.

METODOLOGÍA

Se realizará la búsqueda bibliográfica de estudios publicados en revistas especializadas, en los que se utilicen fluoxetina y fluvoxamina los cuales actúan disminuyendo los niveles de serotonina. Se describirán dichos estudios, analizando su metodología y los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Se le administró fluvoxamina a 5 pacientes, los cuales no respondan a psicoterapia y a otros medicamentos al tratar sus conductas autodestructivas y agresivas. 2 pacientes tuvieron mejoras conductuales excelentes y en otro fueron parciales. En un paciente que recibió una combinación de haloperidol y fluvoxamina, el tratamiento fue discontinuado por somnolencia severa y no pudo continuar. Los demás no mostraron señas de efectos secundarios. (Yokohama et al., 2002) Yakoyama H, Hirose M, Haginoya K, Munakata M, Inhuma K. Treatment with fluvoxamine against self-injury and aggressive behavior in autistic children. *No to Hattatsu* 2002 34(3):249-53.

30 adultos con autismo completaron un estudio doblemente ciego de 12 semanas, en las cuales se les administró fluvoxamina y placebos. Los resultados conductuales se obtuvieron a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento. Ocho (53%) de 15 pacientes que fueron sometidos al tratamiento con fluvoxamina respondieron al tratamiento, mientras que los pacientes del grupo tratado con placebos no tuvo mejoras. ($p=.001$). La fluvoxamina tuvo mejores resultados que el placebo en disminuir conductas repetitivas ($p<.001$), mal adaptación ($p<.001$) y en mejorar algunos aspectos sociales ($p<.04$) especialmente el uso del lenguaje ($p<.008$). Efectos secundarios: náusea. (McDougle CJ et al., 1996)

Estudio de 1 año con Fluoxetina .12 pacientes (de 3 a 13 años). Las dosis de Fluoxetina en todos los pacientes empezó en 1.2ml/día hasta llegar a la dosis final de 3.6 o 5 ml/día en 4 semanas. 11 niños completaron el estudio. Los niños experimentaron una mejoría moderada o elevada. Sus habilidades comunicativas y su capacidad de atención aumentaron. Por el contrario, los rituales y conductas estereotipadas y repetitivas disminuyeron. Síntomas secundarios: los pacientes eran más impulsivos y experimentaron molestias en el sueño. (Alcami et al., 2000)

BIBLIOGRAFIA

Alcami Pretejo M, Peral Guerra M, Gilaberte I. Open study of fluoxetine in children with autism. *Actas Esp Psiquiatr.* 2000 Nov-Dec;28(6):353-6.

Anderson S, Qiu M, Bulfone A, Eisenstat D, Meneses JJ, Pedersen RA et al. Mutations of the homeobox genes *Dlx-1* y *Dlx-2* disrupt the striatal subventricular zone and differentiation of late-born striatal cells. *Neuron* 1997;19:27-37

Anderson GM, Freedman DX, Cohen DJ, Volkmar FR, Hoder EL, Mc Phedram P, et al. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *J Child Psychiatry* 1987; 28:885-900.

Bauman ML, Kempler TL (eds). *The Neurobiology of Autism*. Johns Hopkins University Press: Baltimore, MD 1994 pp. 119- 145.

Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:183-187

Baumam ML. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics* 1991;87:791-6.

HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Bailey+A%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Bailey A, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Le+Couteur+A%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Le Couteur A, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Gottesman+I%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Gottesman I, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Bolton+P%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Bolton P, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Simonoff+E%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Simonoff E, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Yuzda+E%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Yuzda E, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Rutter+M%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. HYPERLINK "javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Psychol%20Med.');" *Psychol Med.*

1995;25(1):63-77.

Blatt GJ, Fitzgerald CM, Guptill JT, Booker AB, Kemper TL, Bauman ML. Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study. *J Autism Dev Disord* 2001;31:537-543.

Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, et al., Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and non autistic children. *Ann Neurol* 1999;45:287-95.

Connors SL, Matteson KJ, Sega GA, Lozzio GB, Carroll RC, Zimmerman AW. Plasma serotonin in autism. *2006;35(3):182-6.*

Cook E. Autism: review of neurochemical investigation. *Synapse* 1990;6:292-308

Cook E, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal B. Fluoxetine treatment of patients with autism and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:739-45. McDougle CJ, Taylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Price J. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1001-8.

Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:348-54

Court JA, Martin-Ruiz C, Graham J, Perry E. Nicotinic receptors in human brain: topography and pathology. *J Chem Neuroanat* 2000;20:281-298

DeFelipe J, Hendry SH, Hashikawa T, Molinari M, Jones EG. A microcolumnar structure of monkey cerebral cortex revealed by immunocytochemical studies of double bouquet cell axons. *Neuroscience* 1990;23:622-631.

Fatemi SH, Halt AR, Realmuto G, Earle J, Kist DA, Thuras P, Merz A. Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cell Mol Neurobiol* 2002;22:171-175.

Hollander E., Phillips A., Chaplin W., Zagursky K., Novotny S, Wasserman S and Iyengar R. A Placebo Controlled Crossover Trial of Liquid Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Childhood and Adolescent Autism *Neuropsychopharmacology* (2005) 30, 582-589, advance online publication, 15 December 2004; doi: 10.1038/sj.npp.1300627

Hussman JP. Suppressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism. *J Autism Dev Disord* 2001;31:247-248

Janusonis S. Statistical distribution of blood serotonin as a predictor of early autistic brain abnormalities. *Theor Biol Med Model* 2005;2:27.

Kimura F. Cholinergic modulation of cortical function: a hypothetical role in shifting the dynamics in cortical network. *Neurosci Res* 2000; 38:19-26

Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: A review of the literature. *Res Dev Disabil.* 2006;27(3):254-89.

Lippiello PM. Nicotinic cholinergic antagonists: a novel approach for the treatment of autism.

Mirza NR, Stolerman IP. The role of nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors in attention. *Psychopharmacology* 2000;148:243-250.

Morant A, Mulas F, Hernández S. Bases neurobiológicas del autismo. *Rev Neurol Clin* 2001;2:163-7.

Schneider T, Przewlocki R. Behavioral alternations in rats prenatally exposed to valproic acid: Animal model of autism. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:80-89.

Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, Kalaydjieva L, McCague P, Dimiceli S, Pitts T, Nguyen L, Yang J, Harper C, Thorpe D, Vermeer S, Young H, Hebert J, Lin A, Ferguson J, Chiotti C, Wiese-Slater S, Rogers T, Salmon B, Nicholas P, Myers RM. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999;65:493-507

HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Rolf+LH%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Rolf LH, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Haarmann+FY%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Haarmann FY, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Grottemeyer+KH%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Grottemeyer KH, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Kehrer+H%22%5BAuthor%5D" \o "Click to search for citations by this author." Kehrer H. Serotonin and amino acid content in platelets of autistic children. HYPERLINK "javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Acta%20Psychiatr%20Scand.');" *Acta Psychiatr Scand.* 1993;87(5):312-6.

Yakoyama H, Hirose M, Haginoya K, Munakata M, Inhuma K. Treatment with fluvoxamine against self-injury and aggressive behavior in autistic children. *No to Hattatsu* 2002 34(3):249-53.