

M Sanginés
O Herreros
B Rubio
F Sánchez

Naltrexona en autismo: a propósito de un caso

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Canarias.

Naltrexone in autism: A case

Correspondencia:

Óscar Herreros Rodríguez.
Hospital Universitario de Canarias
Servicio de Psiquiatría (Consultas Externas)
Ofra - La Cuesta s/n. 38320. La Laguna (Santa Cruz de Tenerife)
E-mail: oherreros@comtf.es

RESUMEN

Se ha teorizado que las conductas autoagresivas y otros síntomas del autismo pueden ser debidos a una sobreactividad de algunos sistemas opioides cerebrales. La hipótesis de los opioides propone que el autismo podría deberse a una actividad opioide cerebral excesiva durante el periodo neonatal, lo que a su vez inhibiría la motivación social, determinando el aislamiento autista y el rechazo al contacto social. Esta hipótesis se basa en la actualidad en tres tipos de argumentos: (1) la similitud entre los síntomas del autismo y las conductas anormales inducidas en animales jóvenes con inyecciones de opiáceos exógenos; (2) las evidencias bioquímicas de anomalías en los opiáceos en sangre periférica encontradas en autistas; y (3) los efectos terapéuticos de la naltrexona (un bloqueador de los receptores opiáceos) en el autismo. La naltrexona, un antagonista opioide puro bien tolerado en niños, se ha hallado también útil en otros trastornos en niños y adolescentes. En el presente artículo se revisa la eficacia de la naltrexona a través de su uso para las conductas autoagresivas de una niña autista de 9 años. Síntomas como las conductas autolesivas, la hiperactividad y las conductas estereotipadas y rituales parecen mejorar con el tratamiento con antagonistas opioides en un subgrupo de niños en algunos estudios, pero otros resultados contradictorios señalan la necesi-

dad de realizar más estudios controlados antes de recomendar su uso en el tratamiento del autismo.

PALABRAS CLAVE

Trastornos generalizados del desarrollo, autismo, naltrexona, autoagresión.

ABSTRACT

It is hypothesized that self-injurious behavior and other symptoms of autism may be due to overactivity in some opioid systems in the brain. The opioid hypothesis suggests that childhood autism may result from excessive brain opioid activity during neonatal period which may constitutionally inhibit social motivation, yielding autistic isolation and social withdrawal. This hypothesis is currently based on three types of arguments: (1) similarity between autistic symptomatology and abnormal behaviors induced in young animals by injections of exogenous opioids; (2) biochemical evidence of abnormalities of peripheral endogenous opioids being reported in autism and (3) therapeutic effects of the opioid receptor blocking agent naltrexone in autism. Naltrexone a pure opioid antagonist, well tolerated in children, has been found to be an interesting treatment in some other disorders in children and adolescents. In this report, naltrexone efficacy in decreasing autistic self-injurious beha-

viour was explored in a 9-year-old autistic girl. Symptoms like self-injury behaviours, hyperactivity, stereotyped and ritualistic conducts appear to be improved in a subgroup of children with the opiate antagonist in some studies, but due to other contradictory results more controlled studies still need to be done before recommending naltrexone in autism.

KEY WORDS

Pervasive developmental disorders, autism, naltrexone, self-injury.

INTRODUCCIÓN

El autismo, descrito por primera vez por Leo Kanner¹⁶, aparece en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)²¹ en la categoría de Trastornos generalizados del desarrollo (dentro del grupo de los Trastornos del desarrollo psicológico) junto con otros trastornos (autismo atípico, Síndrome de Asperger, Síndrome de Rett, Otro trastorno desintegrativo de la infancia, Trastorno hiperactivo asociado a retraso mental y movimientos estereotipados, Otros trastornos generalizados del desarrollo y Trastorno generalizado del desarrollo no especificado), dentro de lo que comúnmente se conoce como "Trastornos del espectro autista".

Estos "Trastornos del espectro autista" se caracterizan por severas dificultades en el ámbito social, ausencia de contacto interpersonal, tendencia al aislamiento e indiferencia hacia las personas, con inhabilidad persistente en la interacción y la comunicación, así como una restricción en las actividades e intereses. En la actualidad se estima que la prevalencia de estos trastornos es de alrededor del 62:10000⁷, siendo más frecuentes en varones que en mujeres (4:1)¹⁰. Los varones presentan las formas más leves, mientras que las mujeres tienden a presentar con más frecuencia retraso mental asociado³¹.

La investigación científica ha hecho un gran esfuerzo en la búsqueda de su etiología tanto a nivel genético, inmunológico, metabólico, como en factores neuroquímicos, y se ha planteado la posibilidad, entre otras, de que una hiperactividad del sistema opiáceo en el cerebro de estos pacientes pudiera jugar un papel importante en la etiología de esta patología^{22,23}.

Independientemente de la etiología del autismo, lo cierto es que genera un impacto importante en los niños y en sus familiares. La intervención primordial en los trastornos autistas es educacional y conductual; sin embargo, el tratamiento farmacológico, en algunos casos, facilita el aprendizaje y permite mantener una conducta adecuada.

CASO CLÍNICO

Niña de 9 años afecta de autismo, y sin problemas de comportamiento destacables hasta hace varios meses, cuando inicia un cuadro caracterizado por autolesiones y heteroagresividad, con mejoría parcial con risperidona (0,5 mgrs/12 horas). Al mantenerse las conductas autolesivas y desarrollar efectos secundarios mal tolerados al intentar aumentar la dosis de risperidona (somnia diurna importante y sialorrea), se pautó naltrexona a dosis de 25 mg/día, objetivándose a las 48 horas de iniciado el tratamiento una notable mejoría en los trastornos de conducta, principalmente en las autoagresiones, sin efectos secundarios reseñables. Dicha mejoría inicial disminuyó posteriormente, tras lo cual se subió la dosis de naltrexona hasta 100 mgrs/día, reapareciendo y manteniéndose posteriormente la buena respuesta inicial sin nuevos efectos adversos (en la actualidad tras un año de tratamiento).

EL SISTEMA OPIÁCEO Y LA NALTREXONA

Los péptidos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas) ejercen su actividad no sólo en la analgesia y la inducción de euforia, sino también en una amplia variedad de actividades: estrés, tolerancia y dependencia, hambre y sed, aprendizaje, memoria, recompensas, actividad general, desarrollo, conductas sociales, etc.³⁰, contribuyendo a la regulación del refuerzo natural de las conductas.

Jaak Panksepp^{22,23} sugirió que ciertos fenómenos que caracterizan a los niños autistas, como el retraimiento social y las estereotipias, podrían deberse a una actividad excesiva en el sistema opioide en el cerebro. Síntomas característicos del autismo, tales como una sensibilidad disminuida al dolor, comportamientos autoagresivos, retraimiento social, inhabilidad en expresar ciertas emociones, disminución del llanto, déficit de atención, estereotipias, labilidad afectiva y agresividad, podrían ser consecuencia de diversas etiologías que dan como resultado una actividad opioide excesiva a nivel endógeno. Posteriormente, Chamberlain y Herman⁸ sugieren un modelo más complejo, en el cual se involucran, además de los precursores opioides, la melatonina y las monoaminas como posibles agentes etiológicos de este trastorno.

Estas hipótesis se apoyan en el hallazgo de un aumento de la fracción opioide en el LCR en sujetos con autismo^{11,13}. Se ha sugerido igualmente que los niveles de endorfinas endógenas se correlacionan con las conductas autolesivas. Ciertas anomalías del sistema opioide podrían correlacionar con anomalías en el sistema

24 serotoninérgico, aunque la naturaleza compleja de estas correlaciones aún no ha sido totalmente explicada.

Para sustentar de forma indirecta esta hipótesis se describe la semejanza que existe entre el comportamiento de los autistas y el de individuos adictos a los opiáceos, así como en animales de experimentación tratados con opiáceos. Dosis bajas de opiáceos administrados a animales jóvenes producen una ceguera emocional caracterizada por una actitud social distante y la ausencia de angustia de separación. El bloqueo de estos receptores opiáceos por un antagonista puro revierte ese tipo de comportamiento en los animales¹⁷.

Se han propuesto varios estudios en la investigación sobre la actividad excesiva del sistema opioide en el autismo, consistentes en titular los niveles de endorfinas y otros neuropéptidos en los líquidos corporales. Sin embargo, estos han demostrado resultados inconsistentes^{12,15,20,25,26,32}. Estas diferencias pueden ser debidas a las discrepancias que existen entre las técnicas de ensayo, fallos en contabilizar anomalías coexistentes en otros sistemas de neurotransmisión o neuromodulación y la heterogeneidad clínica y etiológica dentro del espectro autista³.

La evidencia más firme en cuanto a la disfunción del sistema opioide en los trastornos autistas es el efecto beneficioso de la naltrexona en atenuar ciertos síntomas activos del autismo como son los trastornos de conducta¹.

En consonancia con esto, el antagonista opioide naltrexona ha sido utilizado en el tratamiento de niños con autismo. Los resultados hasta la fecha han sido contradictorios, aunque parece que los sujetos que mejor responden a este medicamento son aquéllos con anomalías más severas en sus niveles de beta-endorfinas².

La naltrexona es un antagonista opioide relativamente puro, con efectos agonistas indetectables. Puede administrarse por vía oral, con una absorción máxima tras una hora de su administración. Posee un gran efecto de primer paso hepático, por el cual un 95 % se transforma en metabolito activo (beta-naltrexona). Se excreta por vía renal. Su vida media plasmática es de 4 a 10 horas, y la vida media de su efecto de bloqueo opioide, realizado en los receptores μ (μ), es de 72 a 108 horas.

La investigación del sistema opiáceo se ha enfocado en los efectos de la naltrexona en el comportamiento social de niños afectados de autismo. La administración de una sola dosis de naltrexona fue efectiva en el aumento de la producción verbal y en la reducción del retraimiento social^{4,6,20}. Sin embargo estos estudios utilizan una muestra de pacientes muy pequeña y son diseños abiertos.

La naltrexona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco, en pacientes que presenten anomalías hepáticas y en aquellos pacientes con uso concomitante de cualquier otra sustancia que contenga opiáceos. Sus efectos colaterales son muy raros, y esta descrito el síndrome de abstinencia si esta se administra conjuntamente en individuos que toma opiáceos.

También está contraindicada en el trastorno de Rett (ver más adelante).

NALTREXONA EN EL TRATAMIENTO DEL AUTISMO

Campbell et al.⁶, en un estudio abierto, administraron naltrexona a 10 niños hospitalizados con edades comprendidas entre 3 y 6 años (media de 5,04), observando una mejoría en la producción verbal con una dosis de 0.5mg/kg/día. Las estereotipias mejoraron si se les administraban dosis de 2.0mg/kg/día. Síntomas como la agresividad y la autoagresividad demostraron poca mejoría. La sedación fue el efecto secundario presentado más frecuentemente (en un 70% de los casos).

Los efectos secundarios descritos más frecuentemente son náuseas, dolor de cabeza, mareos, fatiga, ansiedad e insomnio. Es importante señalar que su sabor amargo en algunos casos puede ser la causa de no continuar con el tratamiento⁹.

En el autismo la naltrexona se ha reconocido como un agente seguro sin contraindicaciones importantes. Muchos estudios clínicos han demostrado resultados interesantes en esta patología. La naltrexona a dosis bajas, alrededor de 0.5 mg/kg/día, bloquea los receptores opiáceos mu en el cerebro de los mamíferos, lo cual podría ser la función más efectiva en niños autistas.

Estudios no controlados: datos iniciales del tratamiento con naltrexona en autistas apuntaron a que los déficits sociales nucleares del autismo podían responder a tal tratamiento^{4,15}.

Estudios controlados: los estudios controlados no han demostrado efecto en los síntomas nucleares del autismo. El efecto más consistente de la naltrexona en autistas ha sido una reducción en la hiperactividad. En el estudio controlado (aleatorizado doble ciego con placebo) más extenso hasta la fecha, 41 niños hospitalizados fueron tratados con naltrexona (1 mg/kg/día) durante tres semanas. Los valores para hiperactividad en la Children's Psychiatric Rating Scale, así como las mediciones de laboratorio de la actividad, disminuyeron en el grupo tratado con naltrexona⁵. Estos datos se apoyan con otros tres estudios controlados^{14,18,33}. No se observó ningún efecto en

las conductas autolesivas^{5,33}, aunque estos estudios tienen una baja potencia estadística debido al corto número de participantes que presentaban este tipo de conductas.

Seguridad: Se ha presentado toxicidad hepática asociada al uso de naltrexona en adultos con historia de abuso de drogas y alcohol. No se detectaron anomalías en las pruebas de laboratorio realizadas en 21 niños tras tres semanas de tratamiento con 1 mg/kg/día⁵. Los efectos secundarios fueron leves: mareos (13%), anorexia (9%) y vómitos (13%). Otros estudios han presentado resultados similares¹⁸. Sin embargo, no hay estudios a largo plazo en niños.

Un único estudio realizado en Síndrome de Rett reveló un empeoramiento más rápido en la función motora y una progresión más acelerada del trastorno en 10 pacientes tratados con naltrexona frente a controles²⁴. Así, la naltrexona está contraindicada en el Síndrome de Rett. No hay datos sobre la naltrexona combinada con otros fármacos.

REDUCCIÓN DEL COMPORTAMIENTO AUTO-AGRESIVO

Se han realizado diversos estudios abiertos con múltiples patologías sobre la eficacia de la naltrexona en el control de los comportamientos autoagresivos²⁸. Dicho uso se basa en el postulado de que el comportamiento autolesivo puede ser debido a una sobreactividad mantenida del sistema opioide, produciendo un nivel tónico relativo de insensibilidad al dolor, o bien un síntoma de la adicción endógena a las endorfinas que se liberan después de las conductas autolesivas.

No obstante, los resultados de los estudios sobre el uso de naltrexona en las conductas autolesivas son contradictorios. Dos estudios controlados frente a placebo^{34,33} obtuvieron resultados negativos, mientras que otros estudios controlados, aunque con muestras de pacientes más pequeñas^{27,29}, fueron positivos.

Así, la naltrexona parece útil en algunos pacientes con

conductas autolesivas, pero no en todos. Dichas conductas constituyen un fenómeno heterogéneo tanto desde la clínica como desde la neurobiología, por lo que serían precisos estudios más amplios y rigurosos para determinar la extensión de tal utilidad terapéutica.

CONSIDERACIONES FINALES

Los niños con trastornos autistas muestran algún grado de dificultad cualitativa en la interacción social, y un comportamiento restringido, repetitivo y estereotipado en intereses y actividades. Las estrategias terapéuticas en estos pacientes incorporan la terapia conductual, así como el tratamiento farmacológico para aliviar los trastornos del comportamiento, pudiendo ser los antagonistas opiáceos una alternativa en el tratamiento de los trastornos conductuales, debido a la buena respuesta que presentan, avalada por algunos estudios científicos, y a su escaso índice de efectos adversos. Sea cual sea el tipo de intervención que se utilice, los estudios han demostrado que un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado podrían mejorar el pronóstico en estos pacientes.

No hay evidencias que apoyen la utilidad de la naltrexona en el tratamiento de los síntomas nucleares cognitivos y sociales en el autismo o en la reducción de sus rituales y rutinas. Sin embargo, cuatro estudios controlados han demostrado su efecto en la reducción de la hiperactividad en niños con autismo, por lo que deberían plantearse estudios a largo plazo de seguridad y eficacia en la hiperactividad, impulsividad e inatención presentes en el autismo. De igual modo, deberían estudiarse tanto pacientes con autismo como con retraso mental con conductas autolesivas. El efecto de la naltrexona debería valorarse en el contexto de intervenciones educativas, conductuales y psicoterapéuticas adecuadas. Con la reciente clonación de los receptores opiáceos, deberían realizarse estudios genético-moleculares y neurobiológico-moleculares para el desarrollo de agentes antagonistas opiáceos mejorados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baghdadli A, Gonnier V, Aussilloux C. Review of psychopharmacological treatments in adolescents and adults with autistic disorders. *Encephale* 2002, 28: 248-254.
2. Bouvard MP, Leboyer M, Launay JM et al. Low-dose naltrexone effects on plasma chemistries and clinical symptoms in autism: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res* 1995, 58: 191-201.
3. Buitelaar JK. Self-injurious behavior in retarded children, clinical phenomena and biological mechanisms. *Acta Paedopsychiatr* 1993, 56: 105-111.
4. Campbell M, Adams P, Small AM et al. Naltrexone in infantile autism. *Psychopharmacol Bull* 1988, 24: 135-139.
5. Campbell M, Anderson L, Small A et al. Naltrexone in autistic children:

- behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, 32: 1283-1291.
6. Campbell M, Overall JE, Small AM et al. Naltrexone in autistic children: an acute open dose range tolerance trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, 28: 200-206.
 7. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001, 285: 3093-3099.
 8. Chamberlain RS, Herman BH. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biol Psychiatry* 1990, 28: 773-793.
 9. Feldman HM, Kolmen BK, Gonzaga AM. Naltrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, 38: 587-593.
 10. Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med* 1999, 29: 769-786.
 11. Gillberg C, Svennerholm L, Hamilton-Hellberg C. Childhood psychosis and monoamine metabolites in spinal fluid. *J Autism Dev Disord* 1983, 13: 383-396.
 12. Gillberg C, Terenius L, Hagberg B, Witt-Engerstrom I, Eriksson I. CSF μ -endorphins in childhood neuropsychiatric disorders. *Brain Dev* 1990, 12: 88-92.
 13. Gillberg C, Terenius L, Lonnerholm G. Endorphin activity in childhood psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1985, 42: 780-783.
 14. Herman B, Asleson G, Papero P. Acute and chronic naltrexone decreases the hyperactivity of autism. *Soc Neurosci Abstr Abstract* 1993, 732.3.
 15. Herman BH, Hammock MK, Arthur-Smith A et al. Effects of naltrexone in autism: correlation with plasma opioid concentrations. In: *Scientific Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1986, 2: 11.
 16. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943, 2: 217-250.
 17. Kehoe P, Blass EM. Behaviorally functional opioid systems in infant rats: II. Evidence for pharmacological, physiological, and psychological mediation of pain and stress. *Behav Neurosci* 1986, 100: 624-30.
 18. Kolmen B, Feldman H, Handen B, Janosky J. Naltrexone in young autistic children: replication study and learning measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, 36: 1570-1578.
 19. Leboyer M, Bouvard MP, Dugas M. Effects of naltrexone on infantile autism. *Lancet* 1988, 1 (8587): 715.
 20. Leboyer M, Bouvard MP, Recasens C et al. Difference between plasma N- and C-terminally directed μ -endorphin immunoreactivity in infantile autism. *Am J Psychiatry* 1994, 151:1797-1801.
 21. OMS (2000), *Guía de Bolsillo de la Clasificación CIE-10*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2000.
 22. Panksepp J. A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci* 1979, 2: 174-177.
 23. Panksepp J, Sahley TL. Possible brain opioid involvement in disrupted social intent and language development of autism. En: Schopler E, Mesibov GB (eds), *Neurobiological issues in autism*. New York: Plenum Press; 1987. pp:357-372.
 24. Percy AK, Glaze DG, Schultz RJ et al. Rett syndrome: controlled study of an oral opiate antagonist, naltrexone. *Ann Neurol* 1994, 35: 464-470.
 25. Ross DL, Klykylo WM, Hitzemann R. Reduction of elevated CSF μ -endorphin by fenfluramine in infantile autism. *Pediatr Neurol* 1987, 3: 83-86.
 26. Sandman CA, Barron JL, Chiciz-DeMet A, DeMet EM. Plasma μ -endorphin and cortisol levels in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1991, 21: 83-87.
 27. Sandman CA, Hetrick WP, Taylor DV. Naltrexone reduces self-injury and improves learning. *Exp Clin Psychopharmacol* 1993, 1: 1-17.
 28. Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC. Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: a quantitative synthesis. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004, 10: 193-200.
 29. Thompson T, Hackenberg T, Cerutti D, Baker D, Axtell S. Opioid antagonist effects on self-injury in adults with mental retardation: response form and location as determinants of medication effects. *Am J Ment Retard* 1994, 99: 85-102.
 30. Vaccarino AL, Kastin AJ (2000), *Endogenous opiates: 1999*. Peptides 21: 1975-2034.
 31. Volkmar FR, Szatmari P, Sparrow SS. Sex differences in pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1993, 23: 579-591.
 32. Weizman R, Gil-ad I, Dick J, Tyano S, Szekely GA, Laron Z. Low plasma immunoreactive μ -endorphin levels in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, 27: 430-433.
 33. Willemsen-Swinkels SHN, Buitelaar JK, Nijhof GJ, Van Engeland H. Failure of naltrexone hydrochloride to reduce self-injurious and autistic behavior in mentally retarded adults: double-blind placebo-controlled studies. *Arch Gen Psychiatry* 1995, 52: 766-773.
 34. Zingarelli G, Ellman G, Hom A, Wymore M, Heidorn S, Chiciz DeMet A. Clinical effects of naltrexone on autistic behavior. *Am J Ment Retard* 1992, 97: 57-63.