

# EFFECTOS A MEDIO Y LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS DE NALTREXONA SOBRE LOS SINTOMAS CLINICOS DEL AUTISMO

A. GUARESCHI-CAZZULLO, L. MUSETTI, M.C. MUSETTI,  
C. TACCHINI

Institute of Neurological and Psychiatrical Sciences of Childhood and  
Adolescence. University of Milan. Italy

## RESUMEN

Este estudio describe los efectos de un tratamiento de tres meses de duración consistente en una dosis diaria de 2 mg/kg de naltrexona cuyos efectos clínicos fueron evaluados durante un período de 9 meses.

Se obtuvieron mejorías clínicas en todos los sujetos, siendo éstas mayores en uno de los subgrupos. Los individuos que respondieron mejor clínicamente eran los que mostraban un nivel de autismo básico más grave y no habían desarrollado su lenguaje. Existe evidencia de mejoras en una amplia gama de síntomas relacionados con las áreas psicomotora y emocional. La eficacia de la naltrexona parece estar inversamente relacionada con el grado de organización funcional.

Los resultados sugieren que el subgrupo de niños autistas cuyo desarrollo se halla fuertemente obstaculizado por la gravedad de los síntomas obtiene mayores beneficios de la terapia.

## INTRODUCCION

En este estudio se examina la eficacia de la naltrexona para reducir la gravedad de los síntomas en niños pequeños con trastornos autistas.

La naltrexona es un potente antagonista opiáceo de larga duración que se considera seguro y eficaz para tratar las conductas autopunitivas, estereotipias, hiperactividad y aislamiento en el autismo, aumentando la producción verbal y la atención (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 15, 20).

La razón principal de que se utilice la naltrexona en estos casos es que, en un subgrupo al menos, el autismo es consecuencia de una disfunción en el eje adrenal pineo-hipotalámico-pituitario que regula los péptidos de la proopiomelanocortina y la serotonina (14, 17, 18, 19). Tal disfunción daría lugar a una hipersecreción de péptidos opiáceos cerebrales, como las beta-endorfinas.

En la presente investigación se describen los efectos de la naltrexona con el fin de ampliar la perspectiva sobre los niños de un año, preescolar y en edad escolar que viven en su casa y acuden al departamento de psiquiatría; el objetivo consiste en evaluar la existencia de mejoras en la sintomatología autista mediante el tratamiento con altas dosis de naltrexona, el alcance de esta mejora y el perfil de las posibles variaciones que se producen con el tiempo después de suspender el tratamiento. En realidad, la duración a largo plazo de la mejoría son el aspecto más importante en cuanto al tratamiento.

## METODO

Para realizar el estudio se reclutó a once niños pequeños (tres niñas y 8 niños). Todos ellos fueron diagnosticados como autistas según los criterios del DSM-III-R y habían obtenido puntuaciones superiores a 34 en el BSE en el momento de ser diagnosticados (2). Sus edades eran de entre 3,2 y 8,11 años, con una media de  $4,47 \pm 2,42$ . Sus niveles intelectuales oscilaban entre el retraso profundo y la normalidad.

La tabla 1 muestra la distribución según el sexo, edad, C. I. y los índices de gravedad de autismo. En todos ellos los parámetros de crecimiento, presión arterial, prueba de función hepática, ECG y examen neurológico fueron normales. Ninguno había utilizado psicotrópicos u otros fármacos durante períodos de tiempo prolongados. Estos niños residen en el domicilio familiar y asisten a programas educativos normales y especiales en su escuela. Todos ellos fueron sometidos a un período de observación de al menos una semana, durante la que acudieron diariamente a nuestro centro.

En esta etapa se hizo una evaluación del estado de desarrollo del niño, y tanto él como sus padres fueron incluidos en el programa de diagnóstico clínico para hacer una clasificación. Como ya se ha dicho, cada niño recibió una dosis diaria de naltrexona de 2 mg/kg

Tab. 1. Description of subjects

Subject	Age	Sex.	DQ-IQ	BSE
1	1y, 6m	F	32	43
2	3y, 2m	M	55	49
3	3y	M	62	50
4	4y, 1m	M	74	43
5	8y, 11m	F	50	60
6	7y, 10 m	M	82	60
7	8y, 9m	M	92	34
8	2y, 5m	F	30	52
9	3y, 2m	M	65	49
10	3y, 7m	M	102	48
11	3y, 8m	M	74	53

Mean age of total sample:  $4.47 \pm 2.42$ .

durante tres meses; este es el nivel de fármaco que produce efectos significativos, ya que en algunos estudios con dosis inferiores se han registrado descensos en la eficacia, y en estudios con cantidades superiores se ha descrito un mayor riesgo de aumento reversible en las enzimas hepáticas.

Se tomaron registros conductuales para establecer la línea base (momento 1), tras un mes de tratamiento (momento 2), al final del mismo (momento 3), así como seis meses después de su suspensión (momento 4). Para realizar tales evaluaciones se utilizaron los siguientes medios: Grabación en vídeo de la conducta durante 30 minutos, escala BSE para evaluar la gravedad de los síntomas y CGI para determinar la mejoría en general (tabla nº 2).

La BSE fue cumplimentada independientemente por dos psiquiatras del desarrollo en cada momento antes referido: uno de ellos observaba directamente la conducta del niño y el otro evaluaba los resultados comportamentales.

## RESULTADOS

Las puntuaciones en los momentos M1, M2, M3 y M4 de los 11 sujetos en el BSE fueron sometidas a análisis factorial que arrojó 4 factores que respondían en conjunto del 65% de la varianza total del fenómeno clínico (Act-Obj-Post-Ges-Gaze-Same-Ign-Ste). 10 ítemes explicaban el primer factor que correspondió al 28% de la varianza

Tab. 2. Design of study showing clinic assessment, treatment and drug free phases

To 15 days	Enrollment	Baseline assessment	First drug assessment	Second drug assessment	No treatment	Drug free assessment
T1		Clinic visit BSE rating				
T1-T2 1 month Naltrexone (2 mg/kg)			Clinic visit BSE rating			
T2-T3 2 months Naltrexone (2 mg/kg)				Clinic visit BSE rating		
T3-T4 Drug free 6 months					No Clinic visit No BSE rating	
T4 9 months						Clinic visit BSE rating

total y cuya principal carga está formada por percepción anormal, estereotipia e hiperactividad. El segundo factor, (15% de la varianza total) corresponde a 6 ítemes en relación inversa (Anx-Echo-Agr-Att-Ign-Voi). Este factor satura por un lado en síntomas de agresividad y ansiedad, y, por otro, en problemas de comunicación. En el tercer factor (12%), las puntuaciones obtenidas en Mood y Agi eran inversamente proporcionales a las de Post y Ges. Este factor comprende síntomas depresivos y factor de percepción distorsionada. El último factor está compuesto por Alo y Gaze y engloba sobre todo aislamiento y trastorno de la atención conjunta (10% de la varianza).

La interpretación de los datos obtenidos mediante el análisis factorial constituye una tarea de cierta complejidad. Por ejemplo, podría indicar que en estos niños, las subescalas que corresponden a los principales rasgos autistas, como Gaze (4) y Alo, afectan más a los síntomas psicomotores y a los vinculados a la percepción anormal y a la comunicación verbal que a la gravedad de la sintomatología.

Los resultados figuran en la tabla nº 3, en la que se recogen las puntuaciones clínicas y parciales en los distintos momentos, así como las diferencias estadísticamente significativas.

**Tab. 3. Mean BSE scores during baseline (T1), naltrexone trials (T2, T3) and 6 months after the end of treatment (T4)**

	BSE
T1	48 (± 8,39)
T2	29,73 (± 8,39)
T3	28,55 (± 6,55)
T4	29,18 (± 7,05)

Las medidas clínicas muestran una mejoría general consistente a lo largo de las cuatro etapas del tratamiento, ya que los síntomas descienden entre los momentos M1 y M2. Mediante ANOVA se obtuvieron las siguientes cifras entre las cuatro etapas:

BSE	F	30,44 p 0,0001
CGI	F	81,87 p 0,001

No hubo diferencias significativas en Alo, Ech, Agr y Eat.

En todos los casos los efectos se debieron a un descenso de las puntuaciones con respecto a la línea base entre M1 y M2 (prueba T para datos apareados de M1 a M2,  $df=10$ ,  $p=0,0001$ ).

No se registraron variaciones significativas en los intervalos M2/M3 y M3/M4 (tabla nº 4).

Las evaluaciones clínicas basadas en la observación directa de las siete cintas de vídeo y en la observación clínica nos permitieron dividir el grupo inicial en tres: grupo de nivel alto de respuesta (más del 50% de mejoría global entre M1 y M2), grupo de respuesta baja (entre un 30% y un 50% de mejoría global en el mismo período), y grupo sin respuesta (menos del 30%).

Los que obtuvieron una respuesta alta (6 niños) difieren de los que mostraron un nivel bajo (5 sujetos) en que las puntuaciones de línea base de los primeros en el BSE mostraban un mayor grado de gravedad (media =  $53,83 \pm 4,62$  frente a  $41 \pm 8,08$ ). La diferencia entre los dos grupos es muy significativa ( $DF = 9, p = 0,003$ ). Por otra parte, los que tuvieron un nivel alto de respuesta no se diferencian de los del nivel bajo ni en el C. I. ni en la edad cronológica. Dos niños del primer grupo habían desarrollado su lenguaje como medio de expresión verbal y mejoraron en su comunicación no verbal, mientras que en el segundo grupo, tres de los cinco niños tenían habilidades de expresión verbal. El nivel de desarrollo social era similar en ambos grupos.

Los del primer grupo en general mostraban un mayor grado de aislamiento, trastornos cualitativos en el juego y niveles de comunicación verbal y no verbal más reducidos; los del segundo grupo tendían más a las conductas rituales y de autoestimulación, así como a la hipercinesia; la existencia de un mayor uso del lenguaje (aunque rudimentario) en estos niños tuvo más peso a la hora de evaluar su grado de gravedad clínica.

Con el fin de mostrar las variaciones selectivas de estos dos grupos en cada subítem, se efectuó un análisis mediante ANOVA de cada ítem del BSE, cuyos resultados mostraron que entre los dos grupos existían importantes diferencias en la respuesta de cada síntoma al tratamiento. En el segundo grupo, apareció una disminución de la respuesta al Ste ( $DF = 3, p = 0,0014$ ) en favor del Voi ( $DF = 3, p = 0,0080$ ) (tabla nº 5).

En el primer grupo, las subescalas del BSE que experimentaron una reducción fueron:

SOC ( $DF = 6, p = 0,0001$ )

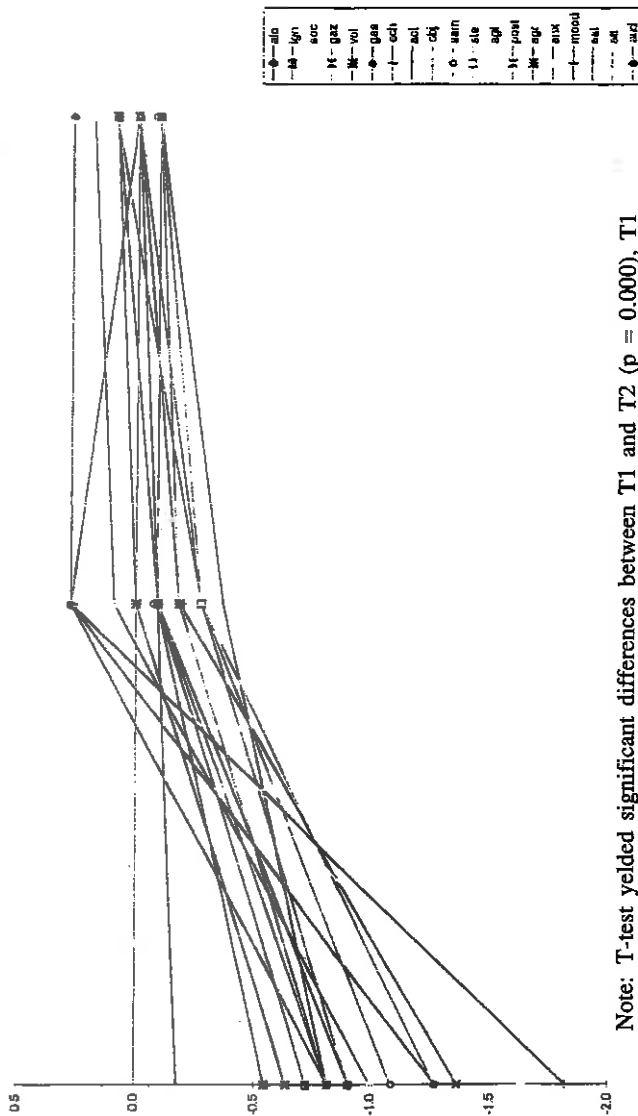
OBJ ( $DF = 6, p = 0,0001$ )

SAM ( $DF = 6, p = 0,0001$ )

AGI ( $DF = 6, p = 0,002$ )

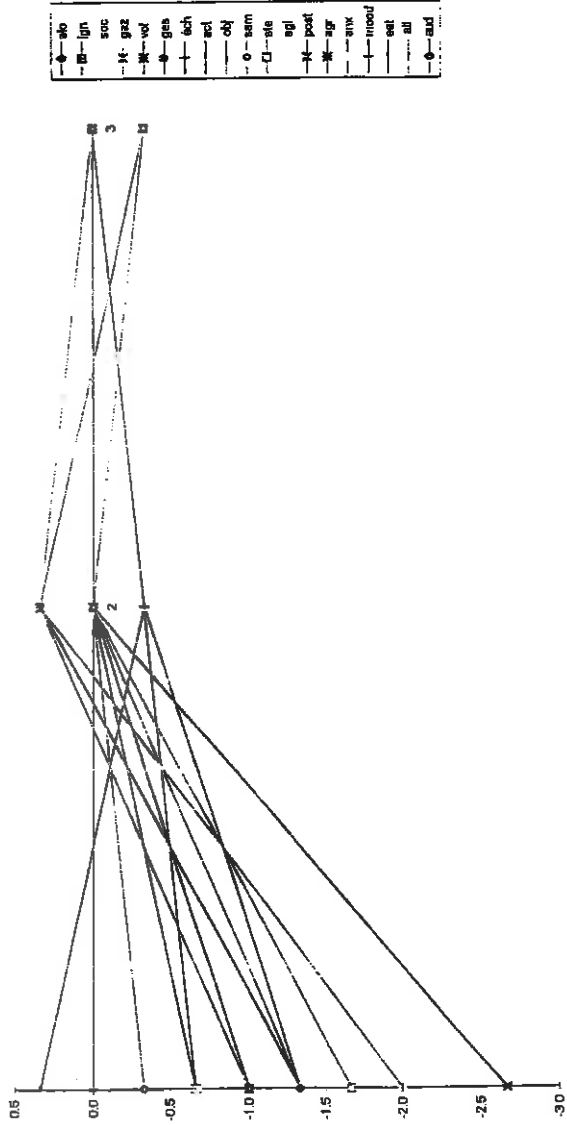
MOOD ( $DF = 6, p = 0,009$ ) (tabla nº 6).

Tab. 4. BSE score mean variations at time 2, time 3, time 4, in total sample



Note: T-test yielded significant differences between T1 and T2 ( $p = 0.000$ ), T1 and T4 ( $p = 0.0001$ ) on BSE scores.  
 Analysis of variance:  $F = 30.44$ ,  $p = 0.001$ . No significant differences in Alo, Ech, Agr, Eat.

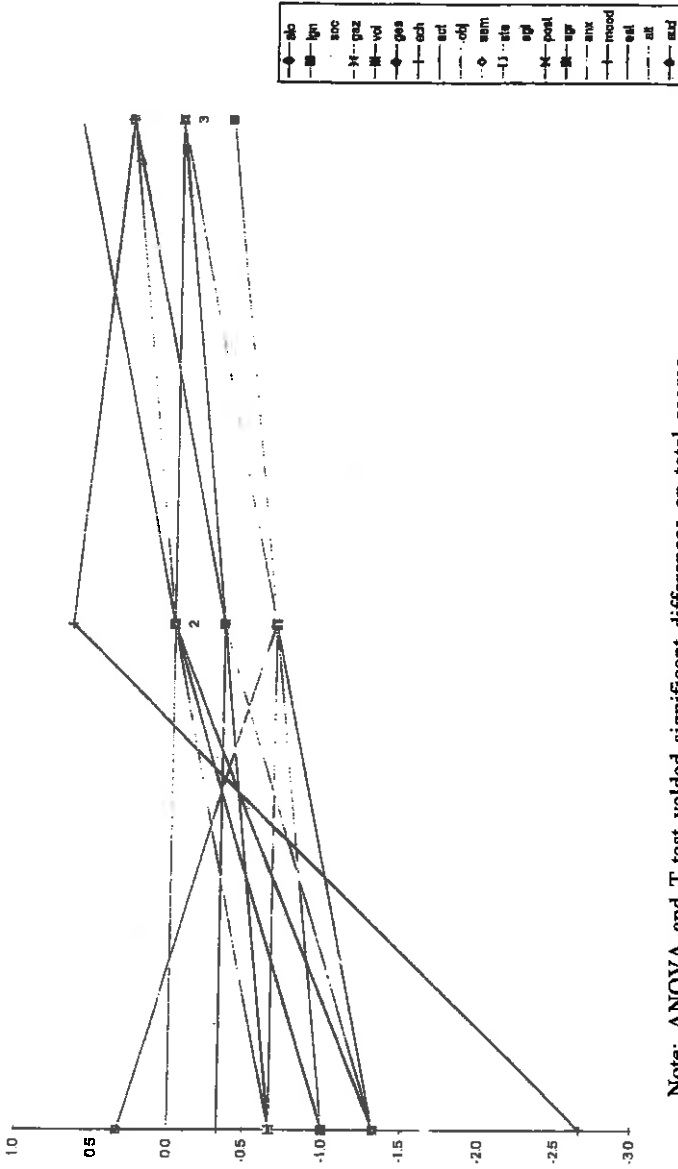
Tab. 5. BSE score mean variations in low responders children



Note: ANOVA and T-test yielded significant differences on total scores and on these items scores: Vol, Ste



Tab. 6. BSE score mean variations in high responders children



Note: ANOVA and T-test yielded significant differences on total scores (p = 0.0001) and on these items scores: Soc, Obj, Sam, Agi, Mood

Tales datos reflejan un descenso en distintos síntomas diferente en cada uno de los dos grupos, cuyos miembros mostraban diversos niveles de desarrollo y gravedad del autismo.

El hallazgo o no de desarrollo del habla, que indica un grado diferente de organización psíquica, parece discriminar adecuadamente la existencia de mejoría clínica.

En cuanto a la observación clínica de los sujetos que habían desarrollado el habla, se registraron avances, sobre todo en la excitación psicomotora (miradas hacia los objetos y patrones extraños de movimiento) y en las alteraciones del ritmo y el humor (es decir, las fases en las que el niño se encuentra peor de lo habitual). Además, hubo un descenso en los trastornos del sueño. Los síntomas relativos al área social resultaron menos afectados. En el primer grupo, la evaluación clínica indica una mejora en cuanto al contacto visual, ademanes, intolerancia a la frustración y relaciones con los objetos. Estos son los síntomas que están más vinculados a trastornos sociales y de pensamiento.

Los resultados ponen en evidencia la eficacia de la naltrexona en la amortiguación de algunos síntomas autistas. Además, indican que las mejorías clínicas, cuando se dan, aparecen en el primer mes de tratamiento y permanecen sin apenas alteración con el paso del tiempo.

La suspensión del tratamiento no determina variaciones en la gravedad del cuadro clínico tras un período del doble de duración que los intervalos utilizados en el estudio.

Conviene destacar otros dos datos en favor de la existencia de un efecto farmacológico. El primero de ellos es que la eficacia es mayor cuanto más grave es el diagnóstico inicial. El segundo está relacionado con la distinta eficacia cuantitativa en personas con un mayor nivel de desarrollo del lenguaje, siendo invariable el de desarrollo cognitivo.

Una posible interpretación de estos datos puede ser la mayor eficacia del fármaco en individuos que, debido a la gravedad de sus alteraciones funcionales, aún no han desarrollado su capacidad de lenguaje. En diversos ensayos abiertos incontrolados, se observó que la naltrexona por vía oral hace descender ciertos síntomas autistas, como hiperactividad, factores de ansiedad, conductas estereotipadas, relación con los objetos y atención hacia ellos, y alteraciones de la sociabilidad (4, 5, 10, 11, 16). Lensing (13) y Leboyer (12) afirman que se producen mejorías en el área social cuando se emplean dosis de 0,5 mg/kg, y que dosis superiores a 1,5 mg/kg son útiles para reducir las conductas socialmente inadaptadas. Campbell (6) opina que lo único que experimenta cambios con dosis de 1 mg/kg es la hiperactividad.

Según nuestros resultados, una dosis alta (2 mg/kg) es capaz de producir efectos significativos en conductas relacionadas con la tensión, ansiedad y dificultad para dormir (con las consiguientes mejoras en las alteraciones sociales), además, en individuos que emplean el lenguaje, se han observado importantes avances, en cuanto a la este-reotipia, así como también una menor mejoría general.

Aunque el factor psicomotor tuvo una amplia representación en la muestra (hiperactividad, distractibilidad, excitación), los síntomas psicomotores disminuyen un poco en los individuos cuyo grado de desarrollo del habla es mayor, y contribuyen de un modo cuantitativamente significativo a reducir la gravedad global del autismo. Por otra parte, la evaluación clínica general que indica mejoría en las habilidades sociales parece deberse a la acción positiva sobre un área disfuncional que se expresa como trastornos del humor, intolerancia a la frustración y conducta no cooperativa.

Este fármaco parece ser más eficaz para obtener cambios estables en los terrenos conductual y emocional que en los de la comunicación, atención y sociabilidad.

Por lo tanto, la naltrexona en dosis de 2 mg/kg surte efectos positivos permanentes significativos en el tiempo que dan lugar a una evolución sustancial en el estado del niño. Es posible aliviar distintos síntomas según el estado funcional del autista.

Las divergencias en cuanto a mejoría parecen deberse más a las diferencias en el retraso evolutivo entre los que respondieron y los que no antes que a una clara distinción entre los dos grupos. Esto último podría indicar importantes diferencias constitucionales en los aspectos endógenos del autismo.

## BIBLIOGRAFIA

1. BARN COHEN, S.; COX, A.; BAIRD, G.; SWEETENHAM, J.; NIGHTINGALE, N.; MORGAN, K.; DREW, A.; CHAR-MAN, T. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. *British Journal of Psychiatry*, 168: 158-163, 1996.
2. BARTHELEMY, C.; ADRIEN, J.L.; TANGUAY, P.; GARREAU, B.; FERMANIAN, J.; ROUX, S.; SAUVAGE, D.; LELORD, G. The Behavioral Summarized Evaluation: validity and reliability of a scale for the assessment of autistic behaviors. *J. Autism Dev. Disord.*, 20: 189-203, 1990.
3. BOUVARD, M.P.; LEBOYER, M.; LAUNAY, J.M. et al. Low-dose naltrexone effects on plasma chemistries and clinical

- symptoms in autism: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res.*, 58: 191-201, 1995.
4. CAMPBELL, M.; PERRY, R.; SMALL, A.; MC VEIGH TESEH, L.; CURREN, E. Naltrexone in infantile autism. *Psychopharmacol. Bull.*, 24: 135-39, 1988.
  5. CAMPBELL, M.; ANDERSON, L.; SMALL, A.; LOCASCIO, J.; LYNCH, N.; CHOROCO, M. Naltrexone in autistic children: a double-blind and placebo-controlled study. *Psychopharmacol. Bull.*, 26: 130-135, 1990.
  6. CAMPBELL, M.; ANDERSON, L.T.; SMALL, A M.; ADAMS, P.; GONSALEZ, N.M.; ERNST, M. Naltrexone in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 32: 1283-1291, 1993.
  7. HERMAN, B.H. Effects of opioid receptor antagonist in the treatment of autism and self-injurious behavior. En: J. J. Ratsy (De.). *Mental retardations: developing pharmacotherapies. Progress in Psychiatry*, 32: 107-137, American Psychiatric Press Inc., Washington, D.C., 1991.
  8. HERMAN, B.H.; HAMMPCK, K.; ARTHUR-LINTH, A.; EGAN, J.; CHATOOR, Y.; WERNER, A.; ZELNIK, N. Naltrexone decreases self-injurious behavior. *Ann. Neurol.*, 22: 550-552, 1987.
  9. LEBOYER, M.; BOUVARD, M.; DUGAS, M. Effects of naltrexone in infantile autism. *Lancet*, Y: 715, 1988.
  10. LEBOYER, M.; BOUVARD, M.P.; LENSING, P. et al. The opioid excess hypothesis of autism: a double-blind study of naltrexone. *Brain Dysfunction*, 3: 285-298, 1990.
  11. LEBOYER, M.; BOUVARD, M.P.; LAUNAY, J.M. et al. A double-blind study of naltrexone in infantile autism. *J. Autism Development Disord.*, 22: 309-319, 1992.
  12. LEBOYER, M.; BOUVERD, M.P.; RECASENS, C. et al. Difference between plasma N- and C-terminally directed  $\beta$ -endorphin immunoreactivity in infantile autism. *Am. J. Psychiatry*, 12: 1797-1803, 1994.
  13. LENSING, P.; KLINGLER, D.; LAMPL, C.; LEBOYER, M.; BOUVARD, M.P.; PLUMET, M.H.; PANKSEPP, J. Naltrexone open trial with a five-year-old boy: a social rebound reaction. *Acta Paedopsychiat.*, 55: 169-173, 1992.
  14. PANKSEPP, J.; SAHLEY, I. Possible brain opioid involvement in disrupted social intent and language development of autism. En: E. Lehopler y G. Mezibov (Eds.), *Neurobiological issues in autism*. Plenum Press, Nueva York, 357-373, 1987.

15. PANKSEPP, J.; LENSING, P. Naltrexone treatment of autism: a synopsis of an open-trial with four children. *J. Autism Dev. Disord.*, 21: 243-249, 1991.
16. PANKSEPP, J.; LENSING, P.; LEBOYER, M.; BOUVARD, M. Naltrexone and other potential new pharmacological treatments of autism. *Brain Dysfunction*, 4: 281-300, 1994.
17. PANKSEPP, J.; LENSING, P.; LEBOYER, M.; BOUVARD, M.; LAUNAY, J.M. Endogenous opioids and childhood autism. *Regul. Pept. Suppl. I*, 169-170, 1994.
18. SANDMAN, C.A.  $\beta$ -endorphin dysregulation in autistic and self-injurious behavior: a neurodevelopmental hypothesis. *Synapse*, 2: 193-199, 1988.
19. SANDMAN, C.A.; BARRON, J.L.; CHIES-DE MET, A.; DE MET, E.M. Plasma  $\beta$ -endorphin and cortisol levels in autistic patients. *J. Autism Dev. Disord.*, 21: 83-87, 1991.
20. WALTERS, A.S.; BARRETT, R.P.; FERNSTEIN, C.; MERCURION, A.; HOLE, W.T. A case report of naltrexone treatment of self-injury and social withdrawal in autism. *J. Autism Dev. Disord.*, 20: 169-176, 1990.
21. WEIZMAN, R.; GIL-AD, I.; DICK, J.; TYGANO, S.; SZEKELY, G.A.; CARON, Z. Low plasma immunoreaction  $\beta$ -endorphin levels in autistics. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 27: 430-433, 1988.

