

Intervenciones farmacológicas en discapacidad intelectual y autismo

Sebastián Cukier

Psiquiatra infantojuvenil
PANAACEA
Fundación Ados
E-mail: sebastiancukier@panaacea.org

Natalia Barrios

Psiquiatra infantojuvenil
FLENI
E-mail: drbarriosnatalia@gmail.com

Resumen

Ninguna medicación probó ser efectiva para las características centrales de la discapacidad intelectual o el autismo. Los psicotrópicos son utilizados con frecuencia para síntomas psiquiátricos en niños, adolescentes y adultos con condiciones del desarrollo, a pesar de existir escasa evidencia de eficacia. Este artículo tiene el objetivo de resumir la evidencia actualizada sobre eficacia de las intervenciones farmacológicas para los síntomas y trastornos más frecuentemente asociados al autismo o la discapacidad intelectual, así como también las moléculas en estudio para los síntomas nucleares de estos cuadros. Se buscaron publicaciones en bases de datos electrónicas y se suplementó con búsqueda manual. La información obtenida se describió de forma narrativa priorizando estudios controlados aleatorizados y meta-análisis pero considerando también estudios abiertos y preliminares. Las conclusiones principales fueron que pocos fármacos mostraron eficacia para reducir síntomas psiquiátricos asociados a estas condiciones, principalmente risperidona y aripiprazol para irritabilidad y metilfenidato y atomoxetina para hiperactividad y disatención. La evidencia es inconsistente para otros grupos farmacológicos. Los nuevos agentes terapéuticos mostraron resultados contradictorios; algunos de estos apuntan a blancos biológicos específicos, lo que podría llevar a opciones de tratamiento individualizadas en el futuro. Por ahora, los clínicos deberían usar la farmacoterapia con prudencia, sopesando cuidadosamente riesgos y beneficios, y como parte de un abordaje integral personalizado.

Palabras clave: Condiciones del espectro autista - Discapacidad intelectual - Tratamientos farmacológicos - Nuevas drogas - Estudios controlados aleatorizados.

PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS FOR INTELLECTUAL DISABILITY AND AUTISM

Abstract

No medication has been proven effective in treating core characteristics of intellectual disability or autism. Psychotropic medications are frequently used to target psychiatric symptoms in children, adolescents and adults with developmental conditions, despite the little evidence for their efficacy. This article aimed to summarize current evidence on efficacy of pharmacological interventions for the most frequent symptoms and disorders associated to autism and to intellectual disability. And also, novel molecules being studied for core symptoms of these conditions. Electronic databases were searched and supplemented with a hand search. Data were described narratively prioritizing meta-analysis and randomized controlled trials but considering also open label trials and preliminary studies. The main conclusions were that only few drugs showed efficacy for reducing psychiatric symptoms associated to these developmental conditions, mainly risperidone and aripiprazole to treat irritability and methylphenidate and atomoxetine for hyperactivity and attention deficit. Evidence is inconclusive regarding the effectiveness of other drug groups. Novel therapeutic agents showed mixed results and quality of evidence is low; some of these agents aim at biologically targeted pharmacotherapy, which may lead to successful individualized treatment options in the future. To this day, clinicians should use pharmacotherapy with caution, carefully weighing risks and benefits, and as a part of a comprehensive personalized approach.

Keywords: Autism spectrum conditions - Intellectual disability - Pharmacological treatment - Novel Agents - Randomized controlled trials.

Consideraciones generales sobre el uso de medicación en autismo y discapacidad intelectual

En general las condiciones del desarrollo como el autismo y la discapacidad intelectual (D.I.) son abordados con intervenciones desde diferentes disciplinas, que aportan desde cada especialidad para favorecer el desarrollo de las áreas que presentan desafíos o en las que cada persona requiere apoyos. En el caso de las condiciones del espectro autista (C.E.A.) existen además intervenciones más específicas, sobre todo las centradas en mejorar la conexión y la interacción social, la comunicación pragmática y la flexibilidad. Mientras que en discapacidad intelectual es frecuente que las intervenciones estén más centradas en el desarrollo cognitivo, comunicativo y de los hábitos de autonomía e independencia. Entonces las terapias más específicas establecidas para estas condiciones del desarrollo (esto es, para los síntomas que las definen) son no farmacológicas.

En relación a los abordajes biológicos, ambas condiciones coinciden en que las intervenciones más utilizadas son los fármacos psicotrópicos, y en que estos no apuntan a las características que definen los cuadros, sino a síntomas o condiciones asociadas. De manera que se podría decir que no existen tratamientos farmacológicos con eficacia probada para las C.E.A. o para la D.I., sino intervenciones psicofarmacológicas para síntomas psiquiátricos frecuentemente asociados a estas. Diferentes relevamientos y estudios epidemiológicos muestran que las medicaciones psicotrópicas son, sin embargo, ampliamente utilizadas tanto en personas con autismo como con D.I. (1,2). Se reporta que entre 27 y 45% de las personas con autismo reciben algún psicofármaco, llegando al 65% entre los adultos; y entre 20 y 30% reciben dos fármacos o más simultáneamente (12% en niños y adolescentes) (1,3,4). Por su parte, en D.I. la prevalencia del uso de psicofármacos está entre el 30 y 50% de la población (5). Es mayor la probabilidad de estar recibiendo psicofármacos cuanto mayor edad, menores habilidades adaptativas, menor competencia social y más conductas disruptivas. Las niñas y mujeres con trastornos del desarrollo tienden a recibir más anti-depresivos y ansiolíticos mientras que los varones, más antipsicóticos y estimulantes (6). Estos números no son iguales en todos los estudios epidemiológicos, sino que varían según el lugar. En el País Vasco, en España, que cuenta con un abordaje integral a lo largo del ciclo vital para el autismo, (realizan diversas intervenciones incluyendo abordajes psicosociales ambulatorios, abordajes en domicilio, sistema de residencias supervisadas, atención médica apropiada, todas de acceso universal -gratis para los usuarios) el porcentaje de personas con C.E.A. que recibe medicación psicotrópica se mantiene cercano al 30% (e inclusive venía decreciendo lentamente) (7). Esto permite inferir que, junto con otros factores, el contar con abordajes más sistemáticos podría disminuir la necesidad de utilizar psicofármacos.

Para el autismo se encuentran en investigación múltiples moléculas que sí buscan actuar sobre las caracte-

rísticas nucleares, sobre todo sobre la cognición y motivación sociales, la empatía y los desafíos en la pragmática de la comunicación (8), mientras que en el caso de la D.I., también se estudian moléculas más específicas para subpoblaciones como las personas con Síndrome de Frágil X (9), Síndrome de Down (10,11) o Síndrome de Prader Willi (12,13) entre otras.

Intervenciones psicofarmacológicas en las condiciones del espectro autista

El objetivo más frecuente de las intervenciones psicofarmacológicas en autismo se relaciona con controlar conductas disruptivas invalidantes. La estrategia farmacológica en estos casos se recomienda, si dichas conductas no mejoraron (o lo hicieron solo parcialmente) al utilizar los apoyos naturales, las estrategias educativas y/o relacionales, las terapias y abordajes sobre la comunicación, sobre las habilidades para responder a las demandas del ambiente y la consideración del perfil sensorial de la persona; también si ya se tuvieron en cuenta y fueron manejados los problemas médicos asociados, las herramientas no farmacológicas para manejo de conductas, y demás intervenciones acordes al perfil individual y momento del desarrollo de la persona. Entonces se considera agregar al esquema un plan psicofarmacológico.

Si se decide utilizar un psicofármaco como parte del abordaje de una persona con una C.E.A., es importante aclarar al paciente y/o su familia que las intervenciones farmacológicas no actúan sobre procesos etiológicamente responsables del cuadro (no "curan"), ni tampoco sobre las características nucleares, sino sobre aspectos colaterales o comorbilidades; y que en general las personas con C.E.A. tienden a responder menos favorablemente y a experimentar efectos adversos con más frecuencia que los niños y adultos típicos (14). También es importante asegurarse de que el paciente y sus cuidadores tengan claros los síntomas blanco de cada intervención y qué cambios se podrían esperar y en cuánto tiempo.

Los síntomas blanco de medicación más frecuentes en las personas con autismo son, además de las conductas disruptivas (irritabilidad, agresión y autolesiones), la inquietud motora y los síntomas ansiosos y depresivos (más prevalentes estos últimos en autismo sin discapacidad intelectual- 15); y también la rigidez de la conducta, las compulsiones, los movimientos repetitivos, los trastornos del sueño y la labilidad emocional. Por su parte, cuadros psiquiátricos que suelen asociarse al autismo son los trastornos de conducta, el trastorno por déficit de atención, los trastornos afectivos y de ansiedad, y con cierta frecuencia los trastornos por tics, el trastorno obsesivo compulsivo y otros (16).

Para personas con autismo y síntomas como **irritabilidad, agresividad, autolesiones, o bien con diagnósticos comórbidos de trastornos de conducta disruptiva**, los fármacos con mayores estudios de efectividad favorables a partir de los 5 y 6 años de edad, son risperidona (17-20) y aripiprazol (21-23) respectivamente

(evidencia A para el corto plazo). Ambos fármacos cuentan además con estudios abiertos de efectividad y seguridad a mediano plazo (24,25). En los casos en que estos fármacos de primera línea para esta indicación no den resultados o no sean bien tolerados existen múltiples fármacos que se utilizan, con menor nivel de evidencia de efectividad y seguridad o bien con resultados menos robustos en estudios de buena calidad. Entre ellos olanzapina (con alta frecuencia y magnitud de aumento de peso en esta población) (26), clonidina (27), quetiapina (28-30), ziprasidona (31-33), ácido valproico (34), haloperidol (con frecuencia elevada de efectos adversos extrapiramidales) (35), y con evidencia **más preliminar** paliperidona (36,37), escitalopram (38), n-acetilcisteína (39), sulforafane (40), vitamina D3 (41), sertindol (42), levetiracetam (43, 44, *sin resultados favorables*: 45), y propranolol (46) entre otros. Por su parte lamotrigina (47), lurasidona (48) y amantadina (49) cuentan con estudios controlados que *no mostraron mejorías* en la irritabilidad utilizadas en monoterapia. Evidencia preliminar mostró mejoras en la irritabilidad en personas con CEA al asociar a risperidona los siguientes fármacos moduladores glutamatérgicos: memantina (50), riluzol (51), n-acetilcisteína (52) y amantadina (53).

También existe evidencia de efectividad de algunos psicofármacos que pueden mejorar la **inquietud motora y la distractibilidad** o que mejoran los síntomas de **trastorno por déficit de atención e hiperactividad** asociados a autismo. Los que mostraron mejores resultados para esta indicación son el metilfenidato (54-57), el cual mostró sin embargo menor magnitud de efecto y mayor probabilidad de efectos adversos (como disminución del apetito, insomnio, labilidad emocional, conductas explosivas) que en personas sin autismo; y atomoxetina, sola (58-62) o asociada a entrenamiento a padres (63, 64); y como opciones de segunda línea risperidona y aripiprazol, que mostraron resultados positivos para estos síntomas en estudios de calidad, pero no diseñados específicamente para personas con inquietud, distractibilidad o TDAH (18,21). Luego existe cierto nivel de evidencia de resultados leves a moderados para el uso de clonidina (27,65), guanfacina (66-68) y naltrexona (69).

Para **síntomas depresivos o diagnóstico de trastorno depresivo** asociado a autismo no existe evidencia de calidad que ayude al clínico a tomar decisiones farmacológicas con alta probabilidad de éxito (70;71). En general se utilizan los antidepresivos que probaron eficacia en población sin autismo, tanto en niños como en adultos. Existe un estudio que mostró mejoría en población adulta con C.E.A. para fluvoxamina aunque no se vio diferencia con el placebo para niños y adolescentes con autismo y depresión. En niños suele utilizarse fluoxetina, por haber mostrado cierta efectividad en niños sin autismo y con depresión. En reportes sobre uso de antidepresivos en autismo se describe menor tolerancia (70), por lo que se suele comenzar con dosis bajas; y deberá utilizarse el juicio clínico para la selección de estos fármacos para esta indicación, ya que la

depresión es diagnosticada más frecuentemente en personas con autismo, sobre todo sin D.I. asociada (72) y no hay apoyo de evidencia científica en esta población. Se agrega la complicación de diagnosticar depresión en personas con C.E.A. sin lenguaje, en quienes debe detectarse a partir de cambios en el funcionamiento adaptativo, el apetito o el sueño, o aumentos en la agitación o las autoagresiones (72).

En personas con autismo y síntomas de **ansiedad** los estudios existentes son abiertos o bien reportes de casos, y muchas veces no especifican el tipo de síntomas ansiosos. Para fluvoxamina y fluoxetina en las últimas revisiones se describe un efecto poco importante y aumento de activación conductual (73). Se describen mejorías en estudios preliminares con buspirona (74) y cannabidiol (75).

Existen otros síntomas asociados al autismo que cuentan con fármacos estudiados con algún nivel de evidencia como es el caso de la **rigidez de la conducta, los movimientos repetitivos o las compulsiones** (76). Para este grupo de síntomas existe evidencia para fluoxetina en adultos (77) aunque la evidencia en niños y adolescentes es menos consistente (78, 79); también para risperidona (18) y aripiprazol (21). Existe evidencia preliminar para buspirona (80), haloperidol (35) y ácido valproico (81). Por su parte citalopram (82) y clomipramina (83) no mostraron efectividad para esta indicación.

Para **trastornos del sueño** asociados a autismo ninguna intervención demostró ser efectiva para todos los problemas de sueño en C.E.A. (84), aunque melatonina aparece como el abordaje farmacológico más efectivo para mejorar algunos aspectos del sueño (85,86). Existen estudios que describen mejorías en el sueño para clonidina (87,65), y reportes para donepezilo (88), niaprazina (89), clonazepam (90) y suplementos de hierro (91).

Tratamientos farmacológicos en estudio para las características nucleares del autismo: ninguna medicación hasta hoy mostró efectividad para mejorar la sociabilidad o la comunicación en CEA. Basados en hipótesis y en marcadores celulares o moleculares se buscan constantemente nuevos blancos farmacológicos. Muchos agentes con resultados prometedores en modelos animales o estudios abiertos no muestran eficacia en estudios controlados aleatorizados doble ciego (ECA). Entre los **moduladores del equilibrio glutamato – gaba** existe evidencia preliminar favorable para mejorar síntomas nucleares de C.E.A. para bumetanida (92, 93) y no favorable para d-cicloserina (94), memantina (95), n-acetilcisteína (96), amantadina (49) y arbaclofen (97). Aunque d-cicloserina mostró mejorar el mantenimiento de mejorías adquiridas en el entrenamiento en habilidades sociales (98). Entre los **moduladores colinérgicos** existe alguna evidencia preliminar que mostró mejoras en socio-comunicación para donepezilo (99) y entre los moduladores opioides, naltrexona no logró demostrar mejorías en estos síntomas nucleares de C.E.A. (100). Por su parte oxitocina, luego de una serie de estudios contradictorios entre sí, mostró en un estudio reciente mejorar el funcionamiento social en niños con CEA de entre 6 y

12 años (101). También mostraron evidencia preliminar de mejorías en lo social o comunicacional el sulforano (40), la vitamina D3 (41), la tetrahidrobiopterina (102), el ácido fólico (104) y el cannabidiol (105). Se encuentran en estudio otras moléculas que apuntan a diversos blancos moleculares como un antagonista del receptor 1a de vasopresina, el factor de crecimiento Insulin-like (IGF-1), rapamicina, mecamilamida, nicotina transdérmica, galantamina y otros (8).

Intervenciones farmacológicas en discapacidad intelectual

Como se mencionó para las C.E.A., la discapacidad intelectual no es una condición que en sí misma requiera un tratamiento farmacológico. El consumo de psicofármacos está ligado a los síntomas psiquiátricos que se presentan con mayor frecuencia y severidad, como los problemas de comportamiento, la auto o hetero-agresión, las dificultades de atención, la depresión y la ansiedad (106-108). Las personas con Discapacidad Intelectual (D.I.) a menudo son tratadas con más de un medicamento (109,110) y son pocos los estudios que demuestran la eficacia de dichas intervenciones. Se describe también mayor aparición de efectos secundarios como el aumento de peso, de la prolactina, síntomas extrapiramidales, síndrome metabólico o sedación (111,112). Agravándose los riesgos a partir de las posibles limitaciones en la comunicación, la disminución en la actividad física y las dificultades para el acceso a la salud en esta población.

Por lo tanto, es importante que los clínicos conozcan el grado de evidencia de dichas intervenciones, puedan evaluar la relación riesgo/beneficio y consideren las alternativas a la farmacoterapia (psicoterapia, capacitación en manejo de conductas, formación en habilidades de la vida diaria y otros apoyos) como parte fundamental del tratamiento. En cualquier caso, los psicofármacos deben formar parte de una estrategia integral y con objetivos funcionales y realistas. Deben fijarse objetivos claros con cada medicación y programar controles regulares para el seguimiento de los efectos. Es importante obtener un consentimiento informado, adaptando la información al usuario. Si este no puede comprenderlo por sí mismo, se obtendrá el consentimiento a través de algún familiar o cuidador. Como regla general, la dosis de comienzo debe ser la mínima y el ajuste debe realizarse en forma progresiva, monitoreando los efectos adversos. Debe evitarse la polifarmacia y tener en cuenta las posibles interacciones con otros medicamentos que el paciente pueda estar recibiendo. Usar la dosis efectiva más baja y considerar la reducción o retiro de la medicación después de un período de estabilidad (se sugiere 6 a 12 meses) (113).

Conductas agresivas e irritabilidad: los antipsicóticos son la droga más prescrita en personas con discapacidad intelectual (114,115). Se indican con frecuencia para el tratamiento de comportamientos problemáticos, como la agresión, conductas auto lesivas, estereotipias severas, hiperactividad y berrinches (116). Los neurolép-

ticos clásicos (clorpromazina, haloperidol, levomepromazina), parecen tener un impacto negativo en las funciones cognitivas y también tienen un perfil de efectos secundarios más desfavorable. Por lo tanto, los antipsicóticos atípicos serían de elección por tener mejor tolerancia; y algunos de ellos han demostrado ser útiles para el tratamiento de conductas agresivas, irritabilidad, hiperactividad y conductas destructivas (117). Risperidona mostró evidencia favorable para mejorar estos síntomas en niños con D.I. (118-128). Cuenta con estudios controlados aleatorizados (ECA) en niños con un nivel medio-bajo de inteligencia y trastornos de conducta (122,123). Los cambios de comportamiento pueden producirse desde las primeras semanas luego del comienzo del tratamiento con esta droga (124). La somnolencia, dolores de cabeza, aumento del apetito, aumento de peso, incremento de la prolactina y síntomas extrapiramidales fueron los efectos adversos comúnmente reportados (123,125). En estudios abiertos a largo plazo se vio que la prolactina se reduce con el tiempo en la mayoría de los casos y la sedación no parece dar lugar a disminución del funcionamiento cognitivo (126). La eficacia y la seguridad del uso de **aripiprazol** para el manejo de conductas problemáticas en niños con C.E.A. ha sido apoyado por ECAs (22,25,129), pero no hay resultados de estudios controlados de aripiprazol para el manejo de conductas en niños con D.I. y *sin* C.E.A. Un estudio con olanzapina en niños con C.E.A. y D.I. reportó eficacia, aunque produjo aumento de peso significativo (26). Dos ECAs mostraron reducción de conductas problemáticas con haloperidol en pacientes con DI, pero fueron reportados comúnmente efectos extrapiramidales (130,131). Clorpromazina, por su parte, no mostró efectos beneficiosos sobre el comportamiento, produciendo además marcada somnolencia (132). Tioridazina mostró leve mejoría en las conductas agresivas, con resultados contradictorios en distintos estudios; y su uso ha quedado limitado por su potencial cardiotoxicidad (133-135). Algunos estudios mostraron que zuclopentixol produjo mejoras en la conducta versus el placebo en personas con D.I. pero generando efectos adversos frecuentes como sedación, fatiga y extrapiramidalismos (136-139). Se han utilizado también antidepresivos para el manejo de conductas problemáticas, autolesiones y agresividad, con resultados mayormente desfavorables. Un estudio con clomipramina mostró eficacia en la mejora de las estereotipias (141), mientras que otro estudio contra placebo no mostró eficacia en la reducción de autoagresiones y movimientos repetitivos (142). Ambos estudios de clomipramina mostraron altas tasas de abandono (alrededor del 30%), debido a eventos adversos intolerables, que incluyeron convulsiones, agitación y agresión. Un ECA con imipramina en adultos con D.I. mostró empeoramiento de las conductas problemáticas (140). No existe evidencia de calidad para apoyar el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en personas con D.I. Los estudios abiertos con fluoxetina para el tratamiento de conductas problemáticas, incluidas las conductas repetitivas y obsesivo-compulsivas en

población con D.I., mostraron resultados mixtos. Sus tasas de respuesta oscilaron entre el 11 y el 60%. Ocurrió a menudo empeoramiento de los síntomas y efectos adversos intolerables, como la irritabilidad, el aumento de la agresión y las dificultades para dormir (143-145).

Aunque los ansiolíticos se utilizan frecuentemente en D.I. para tratamiento de síntomas de ansiedad y conductas problemáticas, la evidencia para apoyar su uso es escasa. Buspirona para el tratamiento de problemas de comportamiento en adultos con D.I. mostró resultados inconsistentes; algunos informan mejoras mientras que otros describen que no las hay (146-148). Las **benzodiazepinas** pueden empeorar las conductas problemáticas en algunas personas con D.I. (152) y su uso a largo plazo puede aumentar el riesgo de desarrollar tolerancia, y efectos negativos sobre la cognición (153). Finalmente, estudios abiertos sugieren que los **b-bloqueantes** podrían ser eficaces para reducir la agresión y autoagresiones en D.I. (149-151). Hay reportes y estudios abiertos sobre la eficacia para propranolol en el tratamiento de la agresión y autolesiones en personas con DI. También sobre la eficacia del propranolol y nadolol para la impulsividad y las estereotipias (191).

Los **estabilizadores del estado de ánimo y los fármacos antiepilépticos**, a pesar del uso clínico común (109), no muestran evidencia de eficacia en personas con D.I., salvo los estudios con litio. Una serie de estudios controlados mostró que el litio era eficaz para el manejo de conductas problemáticas, particularmente la agresión, en población con D.I. Sin embargo, la mayoría de estos estudios utilizaron medidas de resultados no validadas. Las náuseas, la diarrea, los dolores de cabeza y los temblores fueron eventos adversos comunes (154-158). Los resultados de los ECAs con valproato en las poblaciones con C.E.A. son contradictorios (34,81,160) y no se encontró ningún ECA en población con D.I. *sin C.E.A.* Solo estudios abiertos sugieren que el valproato podría ser eficaz para mejorar las conductas problemáticas y los síntomas afectivos en la población con D.I. (161,162). Un estudio aleatorizado pequeño mostró que la carbamazepina fue efectiva para reducir las conductas problemáticas en adultos con D.I. (163). El uso naltrexona en el manejo de conductas agresivas en pacientes con D.I. mostró resultados controvertidos, algunas veces mejorando y otras veces empeorando las conductas agresivas (189,190).

Inquietud motora y disatención: Varios ECAs demostraron la eficacia del metilfenidato para el tratamiento del déficit de atención en pacientes con D.I. (164-175). Pero la magnitud de respuesta en estos estudios fue más baja que lo esperado (40 al 60%) en comparación con la población de desarrollo típico (70 al 80%). Las personas con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y D.I. fueron en general más susceptibles a efectos adversos como dificultades en el sueño o disminución del apetito (176-177). Los estudios con atomoxetina, bupropión o antidepressivos tricíclicos para la inquietud en niños y adolescentes con D.I. e hiperactividad son escasos. Un estudio reciente de atomoxetina en 48 niños

con TDAH y D.I. mostró utilidad para mejorar los síntomas (178), aunque se necesitan más ECAs para confirmar su eficacia. Por otra parte, atomoxetina fue efectiva para mejorar los síntomas de TDAH en niños *con C.E.A. con y sin discapacidad intelectual* (58;63). Somnolencia, fatiga, anorexia, náuseas e irritabilidad fueron eventos adversos comunes con este fármaco. Un ECA pequeño mostró que clonidina fue eficaz para mejorar la falta de atención, la hiperactividad y los síntomas de impulsividad en personas con D.I. (179); la somnolencia, sequedad de boca e hipo-orexia aparecieron como efectos adversos comunes. También guanfacina mostró beneficios en hiperactividad y funcionamiento global en niños con D.I. en un ECA de pocos casos (180). Guanfacina había dado beneficios para reducir la hiperactividad, impulsividad y falta de atención en un ECA importante en niños con C.E.A. (63% con CI <70), aunque con frecuentes efectos adversos como somnolencia, fatiga, labilidad emocional e irritabilidad (66).

Síntomas de ansiedad y depresión en D.I.: la evidencia para el uso de antidepressivos es escasa para esta indicación, con tasas de respuesta generalmente bajas y con efectos adversos más frecuentes que en la población general. Estudios abiertos de paroxetina y citalopram en D.I. que apuntaron a los síntomas depresivos informaron tasas de respuesta y tolerabilidad ligeramente favorables (181,182). Los estudios en personas con C.E.A. que incluyeron personas con D.I. asociada sugirieron que los ISRS podrían ser mejor tolerados en adultos que en niños (70). La mayoría de las guías de práctica clínica aprueban la fluoxetina para el tratamiento de la depresión en niños de desarrollo típico (183) y sertralina está autorizada para pacientes con ansiedad, depresión y trastorno obsesivo compulsivo. Escitalopram también está aprobado para población adolescente típica. Aunque estos fármacos no cuentan con estudios en D.I. Mirtazapina ha mostrado respuesta moderada en el tratamiento de los trastornos de conducta, ansiedad o depresión en adultos con D.I. (184,185). Recientemente se publicó un estudio abierto mostrando mejoras en la ansiedad con buspirona en niños con Síndrome de Angleman (215).

Trastornos del sueño: melatonina parece ser eficaz para reducir los problemas de sueño en personas con D.I. siendo bien tolerado (186,187). Las benzodiazepinas, trazodona o imipramina son utilizadas en la práctica aunque sin apoyo empírico para esta indicación. Guanfacina y clonidina también se usan "off label" para mejorar los trastornos del sueño, y también para hiperactividad, agitación, tics, autolesiones, y trastornos depresivos en pacientes con DI; sin embargo, la evidencia científica es limitada (188).

Moléculas en estudio para D.I.: Se han investigado algunos agentes glutamatérgicos y ácido g-aminobutíricos (GABAérgicos) en personas con D.I. asociada con síndromes genéticos, basados en la hipótesis que pos-

tula problemas en el sistema de modulación inhibitorio - excitatorio del cerebro. Sin embargo, los resultados de estudios controlados han sido desalentadores. Los resultados de ECAs para personas con D.I. y Síndrome de X Frágil con varios antagonistas de mGluR5 como ampakina (CX516) (192) y mavoglurant (AFQ056) (193) no han demostrado eficacia. Estudios con piracetam y memantine (moduladores del receptor de glutamato) mostraron resultados mixtos. Piracetam no mostró eficacia para mejorar la cognición en niños con síndrome de Down (195). Memantine tiene dos ECA en adultos con síndrome de Down que no mostraron eficacia para mejorar los parámetros cognitivos (196,197), mientras que un ECA en adultos con síndrome de ataxia / temblor asociado con X Frágil demostró eficacia para mejorar la memoria verbal (198). A pesar de que en estudios anteriores con arbaclofen (agonista GABA) en personas con X Frágil los resultados preliminares describían beneficios en la evitación social, en ECAs posteriores más importantes estos resultados no pudieron ser replicados (199). Los agentes que aumentan los efectos colinérgicos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la L carnitina/ L-acetilcarnitina han sido investigados con el objetivo de lograr mejorías en el funcionamiento cognitivo en personas con D.I., pero los resultados hasta hoy han sido contradictorios. En ECAs en personas con síndrome de Down y en un estudio con personas con X Frágil, el donepecilo no mostró mejorías en las *pruebas cognitivas* en comparación al placebo (200,201,203). Del análisis post-hoc de estos estudios, y de los resultados de un pequeño ECA en una población con síndrome de Down, surge que el donepecilo sí podría mejorar el *lenguaje y las funciones adaptativas* (202). Los estudios con L-carnitina y L-acetilcarnitina sugirieron eficacia en la reducción de los síntomas del TDAH en niños con X Frágil (204,205), aunque no mostraron eficacia en la mejora de las funciones cognitivas o problemas conductuales en el síndrome de Rett o en las poblaciones con síndrome de Down (206,207).

Se han realizado estudios con **oxitocina** en personas con D.I. en poblaciones con síndrome de Prader Willi que en un comienzo mostraron mejorar las funciones

adaptativas, pero en estudios de tratamiento hasta 8 semanas los resultados no fueron positivos (208). Como la deficiencia de **hormona del crecimiento** es común en el síndrome de Prader Willi se estudió si la terapia de reemplazo podía mejorar la capacidad cognitiva y el comportamiento (209-211). Un estudio mostró que era bien tolerada y reducía los retrasos en la habilidades cognitivas y motrices, aunque estos efectos no se observaron hasta los 2 años de tratamiento (212). La **tiroxina** fue estudiada con una población importante de neonatos con Síndrome de Down y los resultados sugerían que podría mejorar el desarrollo motor y mental (213); sin embargo en un estudio de seguimiento a 10 años no mostro beneficios (214). En niños con Síndrome de Angelman y en niños con Rett la betaína + folato no mostró diferencia significativa con el placebo en la mejoría de diversos aspectos funcionales de los síndromes (216,217).

Perspectivas

La investigación en trastornos genéticos asociados con discapacidad intelectual y/o con autismo (como Frágil X, Síndrome de Down, Angelman, Prader Willi, etc.) así como la profundización en el conocimiento de otros múltiples factores etiológicos y sus mecanismos patogénicos (epigenéticos, inmunológicos, metabólicos, tóxicos, infecciosos, nutricionales, modificadores ambientales, etc.) podrían ampliar nuestra comprensión de estas condiciones, y por lo tanto ayudar a identificar endofenotipos y subgrupos clínicos que pudieran predecir las respuestas favorables a intervenciones específicas, farmacológicas y no farmacológicas. Este tipo de avances podrían algún día dar como resultado tratamientos más efectivos e individualizados para las necesidades de cada persona con D.I., con una C.E.A. o con otras condiciones del desarrollo. Hasta ahora los resultados obtenidos con las nuevas moléculas no son concluyentes y la farmacoterapia para estas condiciones continúa dirigida principalmente a los síntomas y trastornos psiquiátricos asociados valiéndose de los psicofármacos de uso más generalizado. ■

Referencias bibliográficas

1. Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, Reynolds A, Cole L, McCoy R, et al. Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130 Suppl 2:S69-76..
2. Sheehan R, Hassiotis A, Walters K, Osborn D, Strydom A, Horsfall A. Mental illness, challenging behaviour, and psychotropic drug prescribing in people with intellectual disability: UK population based cohort study. *BMJ* 2015; 351:h4326.
3. Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(5):527-34.
4. Lohr WD, Creel L, Feygin Y, Stevenson M, Smith MJ, Myers J et al. Psychotropic Polypharmacy Among Children and Youth Receiving Medicaid, 2012-2015. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(8):736-744.
5. Edelson GA, Schuster JM, Castelnovo K, Terhorst L, Parthasarathy M. Psychotropic prescribing for persons with intellectual disabilities and other psychiatric disorders. *Psychiatr Serv*. 2014;65(2):201-7.
6. Ji N, Findling RL. An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry*. 2015 Mar;28(2):91-101.
7. Illera A. Presentación del tema: "Acercamiento a los aspectos sanitarios en las personas con TEA. Aspectos relacionados con la salud". 5-6 de Marzo 2005; Jerez, España.

8. Hollander E, Uzunova G. Are there new advances in the pharmacotherapy of autism spectrum disorders? *World Psychiatry*; 2017;(1):101-102.
9. Hagerman RJ & Polussa J. Treatment of the psychiatric problems associated with fragile X syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(2): 107–112.
10. Hanney M, Prasher V, Williams N, et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379:528–536.
11. Boada R, Hutaff-Lee C, Schrader A, et al. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* 2012; 2:e141.
12. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomized placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:47.
13. Böhm B, Ritzén E, Lindgren A. Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatrica* 2015; 104:59–67.
14. Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry*. 2018 Feb;30(1):78-95.
15. Rai D, Heuvelman H, Dalman C, Culpin I, Lundberg M, Carpenter P et al. Association Between Autism Spectrum Disorders With or Without Intellectual Disability and Depression in Young Adulthood. *JAMA Netw Open*. 2018 Aug 3;1(4):e181465.
16. Simonoff E., Pickles A et al. Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity *JAACAP*, Aug 2008.
17. McCracken JT, McGough J, Shah B., Cronin P, Hong D, Aman, M et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *NEJM*, 2002;347, 314-321.
18. Shea S, Turgay A., Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, 2004. 114, e634–e641.
19. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2013;43, 1773–1783.
20. Sharma A, Shaw SR. Efficacy of Risperidone in Managing Maladaptive Behaviors for Children With Autistic Spectrum Disorder. A Meta-analysis. *J Pediatr Health Care*. 2012;26(4):291-299.
21. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorder in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Child Psychiatry & Human Development*, 2016;48, 796–806.
22. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, Aman MG. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Nov;48(11):1110-9.
23. Chi ng H, Pringsheim T et al. Aripiprazole for autism spectrum disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012; (5):CD009043.
24. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (RUPP). Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *American Journal of Psychiatry*, 2005;162, 1361–1369.
25. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD et al. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2014;75, 22–30.
26. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2006;16:541–548.
27. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, & Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1992;12, 322–327.
28. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, O'Riordan MA, Reed MD, Demeter C et al. Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2004;14, 287–294.
29. Martin A, Koenig K, Scahill L & Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 1999; 9, 99–107.
30. Hardan AY, Jou RJ, & Handen BL. Retrospective study of quetiapine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 2005;35:387–391.
31. Duggal HS. Ziprasidone for maladaptive behavior and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2007;17, 261–264.
32. Malone RP, Delaney MA, Hyman SB, & Cater JR. Ziprasidone in adolescents with autism: an open-label pilot study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2007; 17, 779–790.
33. Dominick K, Wink LK, McDougale CJ, Erickson CA. A Retrospective Naturalistic Study of Ziprasidone for Irritability in Youth with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015.
34. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2010;35, 990–998.
35. Anderson LT, Campbell L, Grega DM, Perry R, Small AM, & Green,WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 1984;141, 1195–1202.
36. Stigler KA, Mullett JE, Erickson CA, Posey DJ, McDougale CJ. Paliperidone for irritability in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;223(2):237-45.
37. Kowalski JL, Wink LK, Blankenship K, Habenicht CD, Erickson CA, Stigler KA et al. Paliperidone palmitate in a child with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Oct;21(5):491-3.
38. Owley T, Walton L, Salt J, Guter S, Winnega M, Lenthal BL et al. An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2005, 44, 343–348.
39. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA. A randomized controlled pilot trial of oral n-acetylcysteine in children with autism. *Biological Psychiatry*, 2012;71, 956–961.
40. Singh K., Connors SL, Macklin EA, Smith KD, Fahey JW, Talalay P et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014;111, 15550–15555.
41. Saad, K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, El-Houfey AA., Othman HA et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2016;59, 20–29.
42. Naguy A. Successful Use of Sertindole for Severe Behavioral Dyscontrol in a Pediatric Case of Syndromic Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(5):471-472.
43. Wang M, Jiang L, Tang X. Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;31;13:2321-2326.

44. Rugino TA, Samscock TC. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr.* 2002;23:225–230.
45. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E et al. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology,* 2006;21, 363–367.
46. Sagar-Ouriaghli I, Lievesley K, Santosh PJ. Propranolol for treating emotional, behavioural, autonomic dysregulation in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Psychopharmacol.* 2018;32(6):641–653.
47. Belsito KM, Law PA, Landa RJ, & Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord,* 2001;31, 175–181.
48. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L et al. Lurasidone for the treatment of irritability associated with autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders,* 2016;46, 1153–1163.
49. King BH, Wright DM, Handen BL, Sikich L, Zimmerman AW, McMahon W et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry,* 2001;40, 658–665.
50. Ghaleiha A, Asadabadi M, Mohammadi M, Shahei M, Tabrizi M, Hajiaghahae, R et al. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The International Journal of Neuropsychopharmacology,* 2013; 16, 783–789.
51. Ghaleiha A, Mohammadi E, Mohammadi M, Farokhnia M, Modabbernia A., Yekehtaz H et al. Riluzole as an adjunctive therapy to risperidone for the treatment of irritability in children with autistic disorder: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pediatric Drugs,* 2013;15, 505–514.
52. Ghanizadeh A. & Moghimi-Sarani E. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry,* 2013;13, 196.
53. Mohammadi M, Yadegari N, Hassanzadeh E, Farokhnia M, Yekehtaz H, Mirshafiee O. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus amantadine in children with autism. *Clinical Neuropharmacology,* 2013;36, 179–184.
54. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD., Mansour R et al. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology,* 2013;23, 337–351.
55. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (RUPP). Randomized, controlled, cross-over trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of General Psychiatry,* 2005; 62, 1266.
56. Quintana H, Birmaher B, Stedje D et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord.* 1995;25:283–294.
57. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord,* 2000;30:245–255.
58. Harfterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa RB, Van de Loo-Neus G, Van der Gaag R, & Hoekstra PJ. Long-term treatment with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder: An open-label extension study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology,* 2013;23, 194–199.
59. Harfterkamp M., Van de Loo-Neus G., Minderaa RB, Van der Gaag, R, Escobar R, Schacht A et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry,* 2012;51, 733–741.
60. Jou RJ, Handen BL, Hardan AY. Retrospective assessment of atomoxetine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15:325–330.
61. Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J, Maynard M, Stigler KA, McDougale CJ. Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high functioning pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:599–610.
62. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:1196–1205.
63. Handen B L, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L et al. Atomoxetine, parent training, and their combination in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology,* 2015;14, 287–294.
64. Smith T, Aman MG, Arnold LE, Silverman LB, Lecavalier L, Hollway J et al. Atomoxetine and parent training for children with autism and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week extension study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry,* 2016;55, 868–876.e2.
65. Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, Yates A & Karumanchi SD. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry,* 1992;53, 77–82.
66. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L et al; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry.* 2015 Dec;172(12):1197–206.
67. Scahill L, Aman MG, McDougale CI et al. A prospective open trial of guanfacine in children with pervasive developmental disorders. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:589–598.
68. Posey DJ, Puntney JI, Sasher TM, Kem DL, McDougale CJ. Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:233–241.
69. Campbell M, Anderson LT, Small AM, Adams P, Gonzalez NM, & Ernst MN. Alogliptin in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry,* 1993;32,1283–1291.
70. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD004677.
71. DeFilippis M. Depression in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel).* 2018 Aug 21;5(9). pii: E112.
72. DeFilippis M. Depression in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel).* 2018 Aug 21;5(9). pii: E112.
73. Vasa RA, Carroll LM, Nozzolillo AA, Mahajan R, Mazurek MO, Bennett AE et al. A systematic review of treatments for anxiety in youth with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014 Dec;44(12):3215–29.
74. Buitelaar JK, Van der Gaag RJ, & Van der Hoeven J. Buspirone in the management of anxiety and irritability in children with pervasive developmental disorders: Results of an open-label study. *The Journal of Clinical Psychiatry,* 1998;59(2), 56.
75. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Or Fuchs D et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol.* 2018;9:1521.
76. Soorya L, Kiarashi J, Hollander E. Psychopharmacologic interventions for repetitive behaviors in autism spec-

- trum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008 Oct;17(4):753-71,viii.
77. 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. *Am J Psychiatry.* 2012;169(3):292-9.
 78. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, y col. A placebo-controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:582-589.
 79. Autism Speaks press release (2009, February 18). Autism Speaks announces results reported for the Study of Fluoxetine in Autism (SOFIA): first industry-sponsored trial for the Autism Clinical Trials Network (ACTN). [Internet] Disponible en: <http://www.autismspeaks.org/about-us/press-releases/autism-speaks-announces-results-reported-study-fluoxetine-autism-sofia>.
 80. Chugani DC, Chugani HT, Wiznitzer M, Parikh S, Evans PA., Hansen RL et al. Efficacy of low-dose buspirone for restricted and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder: A randomized trial. *The Journal of Pediatrics,* 2016;170, 45-53.
 81. Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006 Apr;9(2):209-13.
 82. King BH, Hollander E, Sikich L, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:583-590.
 83. Remington G, Sloman L, Konstantareas M, Parker K, & Gow R. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Clinical Psychopharmacology,* 2001;21, 440-444.
 84. Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, Thompson C, Rogerson JM, Falkmer T. Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis. *Pharmacotherapy.* 2017 May;37(5):555-578.
 85. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, & Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioral therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Sleep Research,* 2012;21, 700-709.
 86. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, & Findling RL. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry,* 2017;56, 948-957.e4.
 87. Ingrassia A, Turk J. The use of clonidine for severe and intractable sleep problems in children with neurodevelopmental disorders. A case series. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2005;14:34-40.
 88. Buckley AW, Sassower K, Rodriguez AJ, Jennison K, Wingerter K, Buckley J et al. An open label trial of donepezil for enhancement of rapid eye movement sleep in young children with autism spectrum disorders. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2011;21:353-357.
 89. Rossi PG, Posar A, Parmeggiani A, Pipitone E, D'Agata M. Niaprazine in the treatment of autistic disorder. *J. Child Neurol.* 1999;14:547-550.
 90. Thirumalai SS, Shubin RA, Robinson R. Rapid eye movement sleep behavior disorder in children with autism. *J. Child Neurol.* 2002;17:173-178.
 91. Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, Senthilselvan A, Harford MM, Smith RW et al. Children with autism: Effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr. Neurol.* 2007;36:152-158.
 92. Lemonnier E, Degrez C, Phelep M, Tyzio R, Josse F, Grandgeorge M et al A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Translational Psychiatry,* 2012;2, e202.
 93. Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, Serret S, Rosier A, Roue M et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry,* 2017;7, e1124.
 94. Minshawi NF, Wink LK, Shaffer R, Plawecki MH, Posey DJ et al. A randomized, placebo-controlled trial of d-cycloserine for the enhancement of social skills training in autism spectrum disorders. *Molecular Autism,* 2016;7, 2.
 95. Aman MG, Findling RL, Hardan AY, Hendren RL, Melmed RD, Kehinde-Nelson O et al. Safety and efficacy of memantine in children with autism: Randomized, placebo-controlled study and open-label extension. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology,* 2017;27, 403-412.
 96. Dean OM, Gray KM, Villagonzalo K, Dodd S, Mohebbi M, Vick T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a fixed dose of N-acetyl cysteine in children with autistic disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry,* 2016;51, 241-249.
 97. Veenstra-VanderWeele J, Cook EH, King BH, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K et al Arbaclofen in children and adolescents with autism spectrum disorder: A randomized, controlled, phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology,* 2016;42, 1390-1398.
 98. Wink LK, Minshawi NF, Shaffer RC, et al. D-Cycloserine enhances durability of social skills training in autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2017;8:2.
 99. Chez MG, Buchanan TM., Becker M, Kessler J, Aimonovitch MC, & Mrazek SR. Donepezil hydrochloride: A double-blind study in autistic children. *Journal of Pediatric Neurology,* 2003;01, 083-088.
 100. Roy A, Roy M, Deb S, Unwin G, & Roy A. Are opioid antagonists effective in attenuating the core symptoms of autism spectrum conditions in children: A systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research,* 2014;59, 293-306.
 101. Parker KJ, Oztan O, Libove RA, Sumiyoshi RD, Jackson LP et al. Intranasal oxytocin treatment for social deficits and biomarkers of response in children with autism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(30):8119-8124.
 102. Klaiman C, Huffman L, Masaki L, & Elliott GR. Tetrahydrobiopterin as a treatment for autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology,* 2013;23, 320-328.
 103. Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippett M et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Molecular Psychiatry,* 2018;23, 247-256.
 104. Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippett M et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Molecular Psychiatry,* 2018;23, 247-256.
 105. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A. Cannabidiol Based Medical Cannabis in Children with Autism- A Retrospective Feasibility Study (P3.318). *Neurology* April 10, 2018; 90 (15) Supplement.
 106. Matson J, Shoemaker M. Psychopathology and intellectual disability. *Cur Opin Psychiatry* 2011; 24:367-371.
 107. Cooper S-A, Smiley E, Morrison J, Williamson A, Allan L. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry.* 2007 Jan 1;190(1):27-35.
 108. Antochi R, Stavrakaki C and Emery PC. Psychopharmacological treatments in persons with dual diagnosis of psychiatric disorders and developmental disabilities. *Postgrad Med J* 2003; 79: 139-146.
 109. Sheehan R, Hassiotis A, Walters K, Osborn D, Strydom A, Horsfall L. Mental illness, challenging behavior, and psychotropic drug prescribing in people with intellectual disability: UK population-based cohort study. *BMJ.* 2015 Sep 1;351:h4326.
 110. Häbler F, Thome J, Reis O. Polypharmacy in the treatment of patients with intellectual disability. *J Neural Transm* 2015; 122 (S1):93-100.

111. Matson J, Mahan S. Antipsychotic drug side effects for persons with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 2010; 31:1570-1576.
112. Simonoff E, Taylor E, Baird G, Bernard S, Chadwick O, Liang H, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54:527-535.
113. Ji NY, Findling RL. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability, *Curr Opin Psychiatry*, 2016; Mar29(2): 103-125
114. Deb S, Unwin G, Deb T. Characteristics and the trajectory of psychotropic medication use in general and antipsychotics in particular among adults with an intellectual disability who exhibit aggressive behaviour. *J Intellect Disabil Res* 2015; 59:11-25.
115. Doan T, Ware R, McPherson L, van Dooren K, Bain C, Carrington S, et al. Psychotropic medication use in adolescents with intellectual disability living in the community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23:69-76
116. Matson J, Tureck K, Rieske R. The questions about behavioral function (QABF): current status as a method of functional assessment. *Res in Dev Disabil* 2012; 33:630-634.
117. Brylewski J, Duggan L. Antipsychotic medication for challenging behaviour in people with learning disability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000377
118. Vanden Borre R, Vermote R, Buttiëns M, Thiry P, Dierick G, Geutjens J, et al. Risperidone as add-on therapy in behavioural disturbances in mental retardation: a double-blind placebo controlled cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87:167-171.
119. Van Bellinghen M, De Troch C. Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:5-13.
120. Buitelaar J, Van der Gaag R, Cohen-Kettenis P, Melman CT. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:239-248.
121. Zarcone JR, Hellings JA, Crandall K, Reese RM, Marquis J, Fleming K, Shores R, Williams D, Schroeder SR. Effects of risperidone on aberrant behavior of persons with developmental disabilities: I. A double-blind crossover study using multiple measures. *Am J Ment Retard*. 2001 Nov;106(6):525-38.
122. Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A; Risperidone Conduct Study Group. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Sep;41(9):1026-36.
123. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics*. 2002 Sep;110(3):e34.
124. Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL; Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry*. 2002 Aug;159(8):1337-46.
125. Findling RL, Aman MG, Eerdekens M, Derivan A, Lyons B; Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):677-84.
126. Gagiano C, Read S, Thorpe L, Eerdekens M, Van Hove I. Short- and long-term efficacy and safety of risperidone in adults with disruptive behavior disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;179(3):629-36.
127. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, Schroeder SR. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-11.
128. Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z, Bouras N, Cooray S, Deb S et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behavior in patients with intellectual disability: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):57-63.
129. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1533-40.
130. Burk H, Menolascino F, Cullari S. Haloperidol in emotionally disturbed mentally retarded individuals. *Am J Psychiatry* 1968; 124:1589-1591.
131. Aman MG, Teehan CJ, White AJ, Turbott SH, Vaithianathan C. Haloperidol treatment with chronically medicated residents: dose effects on clinical behavior and reinforcement contingencies. *Am J Ment Retard*. 1989 Jan;93(4):452-60.
132. Aman M, White A, Field C. Chlorpromazine effects on stereotypic and conditioned behaviour of severely retarded patients: a pilot study. *J Ment Defic Res* 1984; 28 (Pt 4):253-260.
133. Heistad G, Zimmermann R, Doebler M. Long-term usefulness of thioridazine for institutionalized mentally retarded patients. *Am J Ment Defic Res* 1982; 87:243-251.
134. Aman MG, White AJ. Thioridazine dose effects with reference to stereotypic behavior in mentally retarded residents. *J Autism Dev Disord*. 1988 Sep;18(3):355-66.
135. Elie R, Langlois Y, Cooper S. Comparison of SCH-12679 and thioridazine in aggressive mental retardates. *Can J Psychiatr* 1980; 25:484-491.
136. Singh I, Owino W. A double-blind comparison of zuclopenthixol tablets with placebo in the treatment of mentally handicapped in-patients with associated behavioural disorders. *J Intellect Disabil Res* 1992; 36 (Pt 6):541-549.
137. Hässler F, Glaser T, Pap AF, Beneke M, Diefenbacher A, Reis O; Zuclopenthixol Disruptive Behavior Study Group. A double-blind placebo-controlled discontinuation study of zuclopenthixol for the treatment of aggressive disruptive behaviours in adults with mental retardation - secondary parameter analyses. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Nov;41(6):232-9.
138. Hässler F, Glaser T, Reis O. Effects of zuclopenthixol on aggressive disruptive behavior in adults with mental retardation: a 2-year follow-up on a withdrawal study. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44:339-343.
139. Hässler F, Dück A, Jung M, Reis O. Treatment of aggressive behavior problems in boys with intellectual disabilities using zuclopenthixol. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24:579-581.
140. Aman M, White A, Vaithianathan C, Teehan C. Preliminary study of imipramine in profoundly retarded residents. *J Autism Dev Disord* 1986; 16:263-273
141. Lewis M, Bodfish J, Powell S, Golden R. Clomipramine treatment for stereotype and related repetitive movement disorders associated with mental retardation. *Am J Ment Retard* 1995; 100:299-312.
142. Lewis MH, Bodfish JW, Powell SB, Parker DE, Golden RN. Clomipramine treatment for self-injurious behavior of individuals with mental retardation: a double-blind comparison with placebo. *Am J Ment Retard*. 1996 May;100(6):654-65.
143. Cook E, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal B. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:739-745. 77.
144. Markowitz PI. Effect of fluoxetine on self-injurious behavior in the developmentally disabled: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(1):27-31.
145. Troisi A, Vicario E, Nuccetelli F, Ciani N, Pasini A. Effects of fluoxetine on aggressive behavior of adult inpatients with mental retardation and epilepsy. *Pharmacopsychiatry*. 1995 May;28(3):73-6.
146. Ratey J, Sovner R, Parks A, Rogentine K. Buspirone treatment of aggression and anxiety in mentally retarded

- patients: a multiple-baseline, placebo lead-in study. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:159–162.
147. Ricketts RW, Goza AB, Ellis CR, Singh YN, Chambers S, Singh NN, Cooke JC 3rd. Clinical effects of buspirone on intractable self-injury in adults with mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Feb;33(2):270-6.
 148. Verhoeven W, Tuinier S. The effect of buspirone on challenging behavior in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40:502–508.
 149. Ratey JJ, Mikkelsen EJ, Smith GB, Upadhyaya A, Zuckerman HS, Martell D, et al. Beta-blockers in the severely and profoundly mentally retarded. *J Clin Psychopharmacol*. 1986 Apr;6(2):103-7.
 150. Kuperman S, Stewart M. Use of propranolol to decrease aggressive outbursts in younger patients. *Psychosomatics* 1987; 28:215–320.
 151. Connor DF, Ozbayrak KR, Benjamin S, Ma Y, Fletcher KE. A pilot study of nadolol for overt aggression in developmentally delayed individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jun;36(6):826-34.
 152. Kalachnik J, Hanzel T, Sevenich R, Harder S. Benzodiazepine behavioral side effects: review and implications for individuals with mental retardation. *Am J Ment Retard* 2002; 107:376–410.
 153. Puustinen J, Nurminen J, Vahlberg T, Lyles A, Isoaho R, Riihã I, Kivelã SL. CNS medications as predictors of precipitous cognitive decline in the cognitively disabled aged: a longitudinal population-based study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012 Jan;2(1):57-68.
 154. Naylor G, Donald J, Le Poidevin D, Reid A. A double-blind trial of long-term lithium therapy in mental defectives. *Br J Psychiatry* 1974; 124:52–57.
 155. Tyrer SP, Walsh A, Edwards DE, Berney TP, Stephens DA. Factors associated with a good response to lithium in aggressive mentally handicapped subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1984;8(4-6):751-5.
 156. Craft M, Ismail IA, Krishnamurti D, Mathews J, Regan A, Seth RV, North PM. Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patients. A double-blind trial. *Br J Psychiatry*. 1987;150:685-9.
 157. Tyrer S, Aronson M, Lauder J. Effect of lithium on behavioural factors in aggressive mentally handicapped subjects. In: Birch NJ, Padgham C, Hughes MS, editors. *Lithium in Medicine and Biology*. Carnforth: Marius Press; 1993. pp. 119–126.
 158. Worrall E, Moody J, Naylor G. Lithium in nonmanic-depressives: antiaggressive effect and red blood cell lithium values. *Br J Psychiatry* 1975; 126:464–468.
 159. Seo HJ, Chiesa A, Lee SJ, Patkar AA, Han C, Masand PS, Serretti A, Pae CU. Safety and tolerability of lamotrigine: results from 12 placebo-controlled clinical trials and clinical implications. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Jan-Feb;34(1):39-47.
 160. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):682-92
 161. Kastner T, Finesmith R, Walsh K. Long-term administration of valproic acid in the treatment of affective symptoms in people with mental retardation. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:448–451.
 162. Verhoeven W, Tuinier S. Cyclothymia or unstable mood disorder? A systematic treatment evaluation with valproic acid. *J Appl Res Intellect Disabil* 2001; 14:147–154
 163. Reid A, Naylor G, Kay D. A double-blind, placebo controlled, crossover trial of carbamazepine in overactive, severely mentally handicapped patients. *Psychol Med* 1981; 11:109–113.
 164. Handen BL, Breaux AM, Gosling A, Ploof DL, Feldman H. Efficacy of methylphenidate among mentally retarded children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 1990 Dec;86(6):922-30.
 165. Handen BL, Feldman H, Gosling A, Breaux AM, McAuliffe S. Adverse side effects of methylphenidate among mentally retarded children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991 Mar;30(2):241-5.
 166. Handen BL, Breaux AM, Janosky J, McAuliffe S, Feldman H, Gosling A. Effects and noneffects of methylphenidate in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992 May;31(3):455-61.
 167. Handen BL, Janosky J, McAuliffe S, Breaux AM, Feldman H. Prediction of response to methylphenidate among children with ADHD and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Oct;33(8):1185-93.
 168. Handen B, Feldman H, Lurier A, Murray P. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:805–812.
 169. Pearson DA, Santos CW, Roache JD, Casat CD, Loveland KA, Lachar D et al. Treatment effects of methylphenidate on behavioral adjustment in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003 Feb;42(2):209-16.
 170. Aman M, Buican B, Arnold L. Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:29–40.
 171. Green T, Weinberger R, Diamond A, Berant M, Hirschfeld L, Frisch A, Zarchi O, et al. The effect of methylphenidate on prefrontal cognitive functioning, inattention, and hyperactivity in velocardiofacial syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Dec;21(6):589-95.
 172. Hagerman R, Murphy M, Wittenberger M. A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1988;30:377–392.
 173. Aman M, Kern R, McGhee D, Arnold L. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and attention deficit hyperactivity disorder: laboratory effects. *J Autism Dev Disord* 1993; 23:491–506.
 174. Aman MG, Kern RA, Osborne P, Tumuluru R, Rojahn J, del Medico V. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and borderline IQ: clinical effects. *Am J Ment Retard*. 1997 Mar;101(5):521-34.
 175. Aman MG, Marks RE, Turbott SH, Wilsher CP, Merry SN. Clinical effects of methylphenidate and thioridazine in intellectually subaverage children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991 Mar;30(2):246-56.
 176. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHS. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:1073–1086.
 177. Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M, et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Feb;40(2):180-7.
 178. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Calleja Pérez B, Muñoz Jareño N, Campos Díaz Mdel R. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in mental retardation. *Pediatr Neurol*. 2010 Nov;43(5):341-7.
 179. Agarwal V, Sitholey P, Kumar S, Prasad M. Double-blind, placebo-controlled trial of clonidine in hyperactive children with mental retardation. *Ment Retard* 2001; 39:259–267.
 180. Handen B, Sahl R, Hardan A. Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *J Dev Behav Pediatr* 2008; 29:303–308.
 181. Masi G, Marcheschi M, Pfanner P. Paroxetine in depressed adolescents with intellectual disability: an open label study. *J Intellect Disabil Res* 1997; 41:268–272.
 182. Verhoeven WM, Veendrik-Meekes MJ, Jacobs GA, van den Berg YW, Tuinier S. Citalopram in mentally retarded patients with depression: a long-term clinical investigation. *Eur Psychiatry*. 2001 Mar;16(2):104-8.
 183. Eaton L. European agency approves use of fluoxetine for children and teens. *BMJ* 2006; 332: 1407.

184. Doyle CA and Mc Dougle CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14: 263–279.
185. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001 Fall;11(3):267-77.
186. Niederhofer H, Staffen W, Mair A, Pittschliel K. Brief report: melatonin facilitates sleep in individuals with mental retardation and insomnia. *J Autism Dev Disord* 2003; 33:469–472.
187. Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, Bacalman S, Anders TF, Hagerman et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2009 Apr 15;5(2):145-50.
188. Sturmey P. Treatment of psychopathology in people with Intellectual and other disabilities. *Can J Psychiatr* 2012; 57: 593–600.
189. Casner JA, Weinheimer B and Gualtieri CT. Naltrexone and self-injurious behavior: a retrospective population study. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 389–394
190. Clint Ross. Naltrexone use for self-injurious behavior in patients with developmental disabilities. *Ment Health Clin* 2012; 2: 60–61.
191. Ruedrich SL, Grush L and Wilson J. Beta adrenergic blocking medications for aggressive or self-injurious mentally retarded persons. *Am J Ment Retard* 1990; 95:110–119.
192. Berry-Kravis E, Krause SE, Block SS, Guter S, Wu J, Leur-gans S, et al. Effect of CX516, an AMPA-modulating compound, on cognition and behavior in fragile X syndrome: a controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):525-40.
193. Jacquemont S, Curie A, des Portes V, Torrioli MG, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, et al. Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. *Sci Transl Med*. 2011 Jan 5;3(64):64ra1.
194. The United States National Institute of Health. [Internet, acceso el 15 de Octubre de 2015]. Disponible en: www.ClinicalTrials.gov.
195. Lobaugh NJ, Karaskov V, Rombough V, Rovet J, Bryson S, Greenbaum R, et al. Piracetam therapy does not enhance cognitive functioning in children with down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Apr;155(4):442-8.
196. Hanney M, Prasher V, Williams N, Jones EL, Aarsland D, Corbett A, et al, MEADOWS trial researchers. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 11;379(9815):528-36.
197. Boada R, Hutaff-Lee C, Schrader A, Weitzenkamp D, Benke TA, Goldson EJ, Costa AC. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2012 Jul 17;2:e141.
198. Yang JC, Niu YQ, Simon C, Seritan AL, Chen L, Schneider A, et al. Memantine effects on verbal memory in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): a double-blind brain potential study. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Nov;39(12):2760-8.
199. Berry-Kravis E, Hagerman R, Visootsak J, Budimirovic D, Kaufmann WE, Cherubini M et al. Arbaclofen in fragile X syndrome: results of phase 3 trials. *J Neurodev Disord*. 2017;12;9:3.
200. Johnson N, Fahey C, Chicoine B, Chong G, Gitelman D. Effects of donepezil on cognitive functioning in Down syndrome. *Am J Ment Retard*. 2003 Nov;108(6):367-72.
201. Kishnani PS, Sommer BR, Handen BL, Seltzer B, Capone GT, Spiridigliozzi GA et al. The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009 Aug;149A(8):1641-54.
202. Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M et al. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41(1):71-89.
203. Prasher VP, Adams C, Holder R; Down Syndrome Research Group. Long term safety and efficacy of donepezil in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: open label study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jun;18(6):549-51.
204. Torrioli MG, Vernacotola S, Mariotti P, Bianchi E, Calvani M, De Gaetano A et al. Double-blind, placebo-controlled study of L-acetylcarnitine for the treatment of hyperactive behavior in fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 1999 Dec 3;87(4):366-8.
205. Torrioli MG, Vernacotola S, Peruzzi L, Tabolacci E, Mila M, Militeri R et al. A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr 1;146A(7):803-12.
206. Ellaway C, Williams K, Leonard H, Higgins G, Wilcken B, Christodoulou J. Rett syndrome: randomized controlled trial of L-carnitine. *J Child Neurol*. 1999 Mar;14(3):162-7.
207. Puschel S. The effect of acetyl-L-carnitine administration on persons with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2006; 27:599–604.
208. Einfeld SL, Smith E, McGregor IS, Steinbeck K, Taffe J, Rice LJ et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(9):2232-9.
209. Whitman B, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics* 2002; 109:e35.
210. Höybye C, Thorén M, Böhm B. Cognitive emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2005; 47:245–252.
211. Lo ST, Festen DA, Van Wijngaarden RF, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effects of Long-Term Growth Hormone Treatment on Adaptive Functioning in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2015 Jul;120(4):315-27.
212. Lo ST, Festen DA, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effects of Long-Term Growth Hormone Treatment on Adaptive Functioning in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2015 Jul;120(4):315-27.
213. van Trotsenburg AS, Vulsmat T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, et al. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3304-11.
214. Marchal JP, Maurice-Stam H, Ikelaar NA, Klouwer FC, Verhorstert KW, Witteveen ME, et al. Effects of early thyroxine treatment on development and growth at age 10.7 years: follow-up of a randomized placebo-controlled trial in children with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):E2722-9.
215. Balaj K, Nowinski L, Walsh B, Mullett J, Palumbo ML, Thibert RL et al. Buspirone for the treatment of anxiety-related symptoms in Angelman syndrome: a case series. *Psychiatr Genet*. 2019;29(2):51-56).
216. Peters SU, Bird LM, Kimonis V, Glaze DG, Shinawi LM, Bichell TJ et al. Double-blind therapeutic trial in Angelman syndrome using betaine and folic acid. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(8):1994-2001.
217. Glaze DG, Percy AK, Motil KJ, Lane JB, Isaacs JS, Schultz RJ et al. A study of the treatment of Rett syndrome with folate and betaine. *J Child Neurol*. 2009 May;24(5):551-6.