

Abordajes terapéuticos en los trastornos del espectro autista

Víctor L. Ruggieri, Claudia L. Arberas

Resumen. Los trastornos del espectro autista afectan a una de cada 68 personas, con predominio de 4 a 1 en varones. Por tratarse de disfunciones y no lesiones irreversibles del sistema nervioso central, atribuibles a defectos en las redes neuronales y la sinaptogénesis, modificables gracias a la plasticidad cerebral, la precocidad en el inicio terapéutico es fundamental para una mejor evolución. Son pocos los tratamientos que cuentan con clara evidencia científica. Analizaremos abordajes terapéuticos orientados a mejorar los trastornos del espectro autista que demostraron una mejoría clínica relacionable a cambios neurofisiológicos o funcionales en el sistema nervioso central. Jerarquizaremos los tratamientos educativos conductuales y aquellos en etapa de investigación, puntualizando las entidades neurogenéticas con alta prevalencia de autismo, en las cuales se conoce su fisiopatología y base molecular, que intentan modificar a través de fármacos las consecuencias de dichas alteraciones, incluyendo el síndrome X frágil (gabérgicos e inhibidores del receptor metabotrópico del glutamato), la esclerosis tuberosa (inhibidores del mTOR), el síndrome de Phelan-McDermid y el síndrome de Rett (inhibidores del desarrollo insulínico-1). Separadamente se analiza la oxitocina, que ha demostrado una mejoría en la cognición social en personas con trastornos del espectro autista.

Palabras clave. Autismo. Esclerosis tuberosa. Factor de crecimiento insulínico-1. Síndrome de Rett. Síndrome X frágil.

Servicio de Neurología; Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan (V.L. Ruggieri). Sección de Genética; Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (C.L. Arberas). Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Víctor L. Ruggieri. Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Combate de los Pozos, 1881. CP 1245 Buenos Aires (Argentina).

E-mail: victorruggieri@gmail.com

Declaración de intereses: Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado tras revisión externa: 15.01.15.

Cómo citar este artículo: Ruggieri VL, Arberas CL. Abordajes terapéuticos en los trastornos del espectro autista. Rev Neurol 2015; 60 (Supl 1): S45-9.

© 2015 Revista de Neurología

Introducción

Los trastornos del espectro autista (TEA) afectan a una de cada 68 personas, con predominio en varones de 4 a 1 [1,2]. Múltiples tratamientos abordan aspectos cognitivos, conductuales, sociales y disfunciones sensoriales [3], aunque pocos tienen utilidad demostrada. Complementariamente, en Estados Unidos, el 27% de los niños con TEA entre 3 y 17 años recibe psicotrópicos, y hasta un 70%, terapias alternativas y complementarias [4-6].

La mejoría de los TEA se basa en que obedecen a trastornos del neurodesarrollo secundarios a disfunciones de áreas y circuitos neuronales, no vinculables con lesiones irreversibles. La plasticidad cerebral permite modificaciones de las áreas disfuncionales, por lo cual jerarquizamos el comienzo terapéutico temprano para lograr una mejor evolución.

Estudios funcionales permitieron identificar anomalías en las áreas y circuitos reconocidos como deficitarios en los TEA, atribuibles a los déficits de la cognición social y la empatía, propios de esta condición [7,8]. Éstos experimentan mejoría en su actividad funcional o neurofisiológica en paralelo a la mejoría clínica obtenida con algunos tratamientos.

Respecto a los tratamientos, analizaremos su estado actual, aquellos con utilidad demostrada por

su efectividad clínica (mejorías cognitivas y conductuales) asociada a cambios neurofisiológicos o funcionales, y los que se hallan actualmente en fase de investigación.

Abordajes terapéuticos reconocidos

Aquí abordaremos tratamientos educativos conductuales que demostraron mejoría clínica asociados a cambios neurofisiológicos y funcionales relacionables con la plasticidad cerebral.

No incluimos el análisis de la conducta aplicada (ABA), debido a que si bien su utilidad clínica es aceptada [8-11], no encontramos trabajos que la relacionen con las modificaciones previamente mencionadas.

Tratamiento de respuesta esencial

Focalizado en obtener respuestas específicas y basado en los principios de ABA, aunque de un modo más natural, el tratamiento de respuesta esencial utiliza motivaciones propias del niño a fin de promover la ampliación de sus habilidades [12]. El tiempo sugerido de tratamiento es 25 horas semanales, incluyendo instrucción a la familia para generalizar

lo aprendido. Permite mejoría en el lenguaje, el juego simbólico, la iniciativa social y la interacción padre/hijo, logrando la generalización y conservación de las habilidades aprendidas [13].

Se basa en el estudio de resonancia magnética funcional [14] en el cual en los niños con TEA se identificaron regiones disfuncionales denominadas 'patrón', mientras que éstos y sus hermanos mostraban disfunciones compartidas denominadas 'regiones de rasgos' y, finalmente, los hermanos comparados con niños con desarrollo típico y niños con TEA tenían áreas de aumento de activación llamadas 'regiones compensatorias'.

Voos et al [15] analizaron aspectos clínicos, conductuales, adaptativos y cambios en la resonancia magnética funcional en dos niños con TEA, antes y después de recibir cuatro meses de tratamiento de respuesta esencial intensivo. Después del tratamiento mejoraron en forma significativa todas sus habilidades adaptativas y de comunicación. Los niños mostraron un aumento de la activación en las áreas de procesamiento de información social 'regiones patrón y de rasgos' similar al de los niños con desarrollo típico.

Modelo Denver de comienzo temprano

Orientado a lactantes, niños y preescolares con riesgo de padecer o que padecen TEA, el modelo Denver de comienzo temprano se basa en la intervención natural del tratamiento de respuesta esencial para la adquisición de habilidades, utilizando estrategias de ABA, para enseñar aspectos conductuales específicos [16]. Implica 20 a 25 horas semanales, e incentiva a las familias a utilizar las estrategias del modelo Denver de comienzo temprano en su vida cotidiana.

Es el único modelo integral de intervención temprana validado mediante un ensayo clínico aleatorizado para su uso en niños con riesgo de autismo de tan sólo 18 meses de edad.

Veinte horas a la semana de modelo Denver de comienzo temprano (15 horas con terapeutas entrenados y 5 horas con los padres) durante dos años resultaron más efectivas en el lenguaje, las habilidades cognitivas, la conducta adaptativa y la disminución de síntomas de autismo, comparado con otras intervenciones [16].

Dawson et al [17] demostraron mejoría clínica y normalización de la actividad eléctrica cortical en niños que comenzaron este tratamiento entre los 18 y los 30 meses. Estos hallazgos jerarquizan el comienzo temprano aprovechando la plasticidad cerebral.

Tratamientos en fase de investigación

Tratamientos farmacológicos en entidades específicas con alto índice de autismo

El objetivo es modificar la expresión alterada por la alteración en un gen o generada por mecanismos epigenéticos [18], mejorar las alteraciones estructurales y, consecuentemente, las discapacidades cognitivas y sociales.

Síndrome X frágil

Es la causa genética más común de discapacidad intelectual en varones, con herencia recesiva ligada a X asociada a conductas autistas [19].

Una expansión inestable del trinucleótido CpG, ubicada en la región 5' del gen *Fragil X Mental Retardation Protein 1 (FMR1)*, cuyo locus está en el cromosoma Xq28, genera silenciamiento del gen [20]. Esto determina la ausencia de la proteína FRMP1, que regula el normal desarrollo dendrítico a través del sistema gabérgico. Su ausencia libera la actividad del receptor metabotrópico del glutamato-5 (mGluR5) e inhibe el sistema gabérgico, generando sobreestimulación de la sp6-cinasa con sobrecrecimiento anómalo de las dendritas, y produciendo defectos de la sinaptogénesis, conocimiento que ha permitido diversas hipótesis terapéuticas [20,21]:

- *Estimulación gabérgica*. Un estudio de cuatro semanas con arbaclofeno (STX209) en 63 pacientes con síndrome X frágil demostró una mejoría en aspectos sociales, conductuales y adaptativos [22]. Otro estudio abierto de ocho semanas notificó mejoría en la respuesta social, la irritabilidad y en escalas de impresión clínica global [23].
- *Inhibición del mGluR a través de antagonista específico*. El fenoboam mejoró en seis de 12 pacientes con síndrome X frágil el contacto visual, y en tres, la interacción social [24]. El AFQ056, en un estudio doble ciego en 30 pacientes con síndrome X frágil [25] durante cuatro semanas, no demostró mejoría significativa.

Esclerosis tuberosa

Es una entidad autosómica dominante generada por mutaciones de los genes del complejo esclerosis tuberosa 1 (*TSC1*) y 2 (*TSC2*) [26], con variabilidad de expresión y alta comorbilidad con autismo. Mutaciones en *TSC1* y *TSC2* generan activación no controlada del mTOR (*mechanistic target of rapamycin*), el cual promueve la formación de eIF4E, que regula la guía axonal y la arborización dendrítica [27]. Dicha falta de control genera anomalías en la sinaptogénesis y la plasticidad sináptica [28,29].

Señalizaciones anormales de mTOR fueron halladas en el autismo [30], e inhibidores del mTOR se proponen como tratamiento para la esclerosis tuberosa y el autismo. El everolímús está siendo probado en un estudio controlado doble ciego en niños y jóvenes entre 6 y 21 años con esclerosis tuberosa, autismo y epilepsia (estudio NCT01289912). La rapamicina demostró en ratones mejoría en la conducta social [31]. Por otra parte, moléculas de señalización ‘cascada hacia abajo’ de la vía mTOR mostraron un papel crucial en la patogénesis de los TEA [32,33].

El *4E-BP2* inhibe la traslación de la proteína, compitiendo con *eIF4G* a nivel de su acoplamiento. La delección del gen codificante *4E-BP2* (*EIF4ebp2*) se relaciona con conductas autistas en ratones. La eliminación de *4E-BP2* o la sobreexpresión de *eIF4E* mejora la traslación proteica y aumenta la traslación de neuroliquinas, lo que incrementa la actividad sináptica y la *ratio* excitatoria/inhibitoria, pudiendo generar fenotipos autistas. La inhibición del *eIF4E* mejora la conducta social en ratones *knock-out* *EIF4ebp2*, restituyendo el equilibrio excitatorio/inhibitorio [32]. Así, fármacos orientados a los efectores ‘cascada hacia abajo’ del mTOR podrían representar una alternativa terapéutica.

Síndrome de Phelan-McDermid

El síndrome de Phelan-McDermid, causado por la pérdida de material genético en el cromosoma 22q13, presenta fenotipo peculiar, trastorno del lenguaje, discapacidad intelectual y, en muchos casos, TEA.

La ausencia del gen *SHANK3*, entre otros, es vinculable con autismo. El *SHANK3* actúa en la estructura de las sinapsis excitatorias e interviene en procesos de aprendizaje y memoria. La haploinsuficiencia del gen *SHANK3* se notificó en el 1% de casos con TEA o discapacidad intelectual [34].

El factor de crecimiento de la insulina-1 (IGF-1) regula la formación de sinapsis, la liberación de neurotransmisores y la excitabilidad neuronal a través de modificaciones postranslacionales de los receptores de N-metil-D-aspartato y receptor inotrópico del glutamato (AMPA) altamente expresadas durante la embriogénesis. Se ha postulado la administración a ratones de IGF-1 con el objeto de revertir la haploinsuficiencia del *SHANK3*. La inyección diaria de IGF-1 intraperitoneal durante dos semanas permitió una mejoría motora y reversión del déficit de señalización del AMPA en el hipocampo en ratones deficientes en *SHANK3* [35]. Es probable que, en el futuro, el tratamiento con IGF-1 constituya una alternativa interesante en el abordaje de los TEA.

Síndrome de Rett

Se presenta en niñas que muestran detención y deterioro psicomotor progresivo, estancamiento del crecimiento cefálico, estereotipias manuales, pérdida del uso propositivo de manos, conductas autistas, entre otros signos y síntomas orientadores.

Se produce por déficit de la proteína MeCP2 (*metil CpG binding protein 2*), la cual se une a las zonas metiladas del ADN. Es un gen regulador y represor de genes, a través de mecanismos epigenéticos [18], que permite una adecuada sinaptogénesis y plasticidad cerebral. Se han descrito mejorías en movilidad corporal en modelos de ratones de síndrome de Rett al reemplazar en forma parcial la función del *MeCP2* [36,37].

La sobreexpresión de factor trófico de crecimiento nervioso modificó la evolución en modelos de ratones de síndrome de Rett [38]. Dada la proximidad molecular y funcional del IGF-1 con el factor trófico de crecimiento nervioso y su posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, se administró IGF-1 a este modelo de ratones, observándose mejor desarrollo sináptico, mejoría del fenotipo y aumento en el tiempo de supervivencia [39,40].

Un derivado sintético análogo de la N-terminus tri péptido, glicina-glutamato de IGF1 se encuentra actualmente en ensayo clínico de fase I [41].

Oxitocina

Tratamiento farmacológico orientado a mejorar la cognición social, la oxitocina es un neuropéptido relacionado con el apego social y el desarrollo de vínculos [42]. Su gen receptor es el *OXTR*, localizado en el cromosoma 3 (3p25). Variaciones genéticas en el número, organización o funcionamiento de los receptores podrían relacionarse con disfunciones en la eficacia de la señalización de la oxitocina en el cerebro y desencadenar trastornos mentales con déficits sociales, incluyendo TEA [43].

Disfunciones en la secreción de oxitocina o en la sensibilidad de sus receptores se han relacionado con déficits en habilidades sociales y de comunicación [44]. De hecho, el bloqueo del receptor de oxitocina en ratones desencadenó inhibición de formación de círculo de pares y amnesia social [45].

La administración suplementaria de oxitocina se relacionó con facilitación en el procesamiento y retención de información social y reconocimiento de emoción en relación con la entonación del lenguaje [46].

Una única administración de oxitocina por vía intranasal en personas con TEA se asoció a mayor habilidad en la percepción de emociones faciales e incremento de la motivación social [43], mejoría en

la cognición social [47] y disminución de conductas repetitivas [48].

Gordon et al [49], utilizando resonancia magnética funcional, en un estudio aleatorizado doble ciego comparado con placebo, en 17 niños y adolescentes con TEA entre 8 y 16 años, analizaron el impacto en el sistema nervioso central tras la administración de oxitocina por vía intranasal. A los 45 minutos evaluaron la función cerebral a través del test de lectura de la mente en los ojos [50], y detectaron aumento en la actividad de los circuitos neuronales de recompensa social, de motivación social y de la teoría de la mente.

Parece que personas con TEA se benefician con la aplicación de oxitocina, mejorando sus habilidades sociales y comunicativas [51]. Un trabajo reciente en 15 niños y adolescentes con TEA tratados con oxitocina intranasal, durante tres meses, demostró mejoría en la cognición social, en las conductas repetitivas y la ansiedad, que persistieron tres meses después de haber suspendido el tratamiento [48].

Estos hallazgos abren la posibilidad de utilizar la oxitocina junto con los tratamientos educativos conductuales como verdaderos coadyuvantes [52], dando una ventana neurobiológica social, facilitando la iniciativa, el reconocimiento y la cognición social en el momento del abordaje terapéutico.

Conclusiones

Hemos realizado una breve revisión sobre algunos de los tratamientos utilizados en los TEA. Jerarquizamos aquéllos que han demostrado utilidad clínica asociada a cambios neurofisiológicos o funcionales en el sistema nervioso central relacionables con dicha mejoría. Muchos se encuentran en etapa de investigación y se avizoran como posibles alternativas terapéuticas efectivas.

Los avances en los conocimientos moleculares y fisiopatológicos permitirán nuevas alternativas terapéuticas que seguramente cambiarán el futuro de las personas con TEA.

Bibliografía

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders among children aged 8 years: autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2014; 63: 1-21.
- Richow B, Doehring P, Cicchetti D, Volkmar FR. Evidence-based practices and treatments for children with autism. New York: Springer; 2011.
- Kaplan G, McCracken J. Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin N Am* 2012; 59: 175-87.
- Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, Reynolds A, McCoy R, Whitaker A, et al. Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2012; 130 (Suppl 2): S69-76.
- Lee YJ, Oh SH, Park C, Hong M, Lee AR, Yoo HJ, et al. Advanced pharmacotherapy evidenced by pathogenesis of autism spectrum disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2014; 12: 19-30.
- Ruggieri VL. Empatía, cognición social y trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S13-21.
- Ventola P, Oosting D, Anderson L, Pelphrey K. Brain mechanism of plasticity in response to treatments for core deficits in autism. *Progress Brain Res* 2013; 207: 255-72.
- Lovaas OI, Koegel R, Simmons JQ, Long JS. Some generalization and follow-up measures on autistic children in behavior therapy. *J Appl Behav Anal* 1973; 6: 131-65.
- Vismara LA, Rogers SJ. Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know? *Annu Rev Clin Psychol* 2010; 6: 447-68.
- Peters-Scheffer N, Didden R, Mulders M. Effectiveness of low intensity behavioral treatment for children with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Res Autism Spectr Disord* 2013; 7: 1012-25.
- Koegel RL, Koegel LK. The PRT pocket guide. Baltimore: Brookes; 2012.
- Minjarez MB, Williams SE, Mercier EM, Hardan AY. Pivotal response group treatment program for parents of children with autism. *J Autism Dev Disord* 2011; 41: 92-101.
- Kaiser MD, Hudac CM, Shultz S, Lee SM, Cheung C, Berken AM, et al. Neural signatures of autism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 21223-8.
- Voos AC, Pelphrey KA, Kaiser MD. Autistic traits are associated with diminished neural response to affective touch. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013; 8: 378-86.
- Dawson G, Rogers S, Munson J, Munson J, Smith M, Winter J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010; 125: 17-23.
- Dawson G, Jones EJ, Merkle K, Venema K, Lowy R, Faja S, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 1150-9.
- Arberas C, Ruggieri V. Autismo y epigenética. Un modelo de explicación para la comprensión de la génesis de los trastornos del espectro autista. *Medicina (B Aires)* 2013; 73 (Supl): S20-9.
- Ruggieri V, Arberas C. Trastornos generalizados del desarrollo. Aspectos clínicos y genéticos. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 569-85.
- Ruggieri V. La amígdala y su relación con el autismo, los trastornos conductuales y otros trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2014; 58 (Supl 1): S137-48.
- Berry-Kravis E. Mechanism-based treatments in neurodevelopmental disorders: fragile X syndrome. *Pediatr Neurol* 2014; 4: 297-302.
- Berry-Kravis EM, Hessel D, Rathmell B, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K, et al. Effects of STX209 (arbaclofen) on neurobehavioral function in children and adults with fragile X syndrome: a randomized, controlled, phase 2 trial. *Sci Transl Med* 2012; 4: 152ra127.
- Erickson CA, Veenstra-Vanderweele JM, Melmed RD, McCracken JT, Ginsberg LD, Sikich L, et al. TX209 (arbaclofen) for autism spectrum disorders: an 8-week open-label study. *J Autism Dev Disord* 2014; 4: 958-64.
- Berry-Kravis E, Hessel D, Coffey S, Hessel D, Gane LW, Tassone F, et al. A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *J Med Genet* 2009; 4: 266-71.
- 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; 3: 64-71.
- Jeste SS, Sahin M, Bolton P, Ploubidis GB, Humphrey A. Characterization of autism in young children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2008; 5: 520-5.

27. Troca-Marín JA, Alves-Sampaio A, Montesinos ML. An increase in basal BDNF provokes hyperactivation of the Akt-mammalian target of rapamycin pathway and deregulation of local dendritic translation in a mouse model of Down's syndrome. *J Neurosci* 2011; 26: 9445-55.
28. Bateup HS, Takasaki KT, Saulnier JL, Deneffrio CL, Sabatini B. Loss of Tsc1 in vivo impairs hippocampal mGluR-LTD and increases excitatory synaptic function. *BLJ Neurosci* 2011; 31: 8862-9.
29. Luikart BW, Schnell E, Washburn EK, Bensen AL, Tovar KR, Westbrook GLJ. Pten knockdown in vivo increases excitatory drive onto dentate granule cells. *Neuroscience* 2011; 3: 4345-54.
30. Wang H, Doering LC. Reversing autism by targeting downstream mTOR signaling. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 1-3.
31. Burket JA, Benson AD, Tang AH, Deutsch SI. Rapamycin improves sociability in the BTBR T(+)/lpr3(tf)/J mouse model of autism spectrum disorders. *Brain Res Bull* 2014; 100: 70-5.
32. Gkogkas CG, Khoutorsky A, Ran I, Rampakakis E, Nevarko T, Weatherill DB, et al. Autism-related deficits via dysregulated eIF4E-dependent translational control. *Nature* 2013; 493: 371-7.
33. Santini E, Huynh TN, MacAskill AF, Carter AG, Pierre P, Ruggero D, et al. Exaggerated translation causes synaptic and behavioural aberrations associated with autism. *Nature* 2013; 493: 411-5.
34. Boccuto L, Lauri M, Sarasua SM, Skinner CD, Buccella D, Dwivedi A, et al. Prevalence of SHANK3 variants in patients with different subtypes of autism spectrum disorders. *Eur J Hum Genet* 2013; 2: 310-6.
35. Bozdagi O, Tavassoli T, Buxbaum JD. Insulin-like growth factor-1 rescues synaptic and motor deficits in a mouse model of autism and developmental delay. *Mol Autism* 2013; 27: 4-9.
36. Giacometti E, Luikenhuis S, Beard C, Jaenisch R. Partial rescue of MeCP2 deficiency by postnatal activation of MeCP2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 1931-6.
37. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 2007; 315: 1143-7.
38. Chang Q, Khare G, Dani V, Nelson S, Jaenisch R. The disease progression of Mecp2 mutant mice is affected by the level of BDNF expression. *Neuron* 2006; 49: 341-8.
39. Pini G, Scusa ME, Congiu L, Benincasa A, Morescalchi P, Bottibloni I, et al. IGF1 as a potential treatment for Rett syndrome: safety assessment in six Rett patients. *Autism Res Treat* 2012; 2012: 1-13.
40. Tropea D, Giacometti E, Wilson NR, Beard C, McCurry C, Fu DD, et al. Partial reversal of Rett Syndrome-like symptoms in MeCP2 mutant mice *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 2029-34.
41. Guan J, Gluckman PD. IGF-1 derived small neuropeptides and analogues: a novel strategy for the development of pharmaceuticals for neurological conditions *Br J Pharmacol* 2009; 157: 881-91.
42. Insel TR. A neurobiological basis of social attachment. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 726-35.
43. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrech E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 4389-439.
44. Insel T. Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection? *Biol Psychiatry* 1999; 45: 145-57.
45. Kuehn B. Scientist probe oxytocin therapy for social deficits in autism, schizophrenia. *JAMA* 2011; 305: 659-69.
46. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Bartz J, Halpern D, Wasserman S, et al. Oxytocin increases retention of social of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 498-503.
47. Bartz JA, Hollander E. Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders. *Prog Brain Res* 2008; 170: 451-62.
48. Anagnostou E, Soorya L, Brian J, Dupuis A, Mankad D, Smile S, et al. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res* 2014; 1580: 188-98.
49. Gordon I, Van der Wyk BC, Bennett RH, Cordeaux C, Lucas MV, Eibott JA, et al. Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 11: 20953-8.
50. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The 'Reading the Mind in the Eyes' Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 241-51.
51. Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH. A sociability gene? Meta-analysis of oxytocin receptor genotype effects in humans. *Psychiatr Genet* 2014; 2: 45-51.
52. Baribeau DA, Anagnostou E. Social communication is an emerging target for pharmacotherapy in autism spectrum disorder – a review of the literature on potential agents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 1: 20-30.

Therapeutic approaches in autism spectrum disorders

Summary. Autistic spectrum disorders affect one out of every 68 persons, with a 4:1 dominance in males. Since they are dysfunctions rather than irreversible injuries to the central nervous system, which can be attributed to deficits in the neuronal networks and synaptogenesis and are modifiable thanks to the plasticity of the brain, starting therapy as early as possible is essential for more favourable progress. Very few treatments are backed by solid scientific evidence. We will analyse the therapeutic approaches oriented towards improving autism spectrum disorders which showed a clinical improvement that can be related to neurophysiological or functional changes in the central nervous system. We will classify the behavioural educational treatments and those in the research phase into a hierarchy, highlighting the neurogenetic entities with a high prevalence of autism, in which their pathophysiology and molecular base are known, that attempt to modify the consequences of those alterations by means of pharmacological agents. These entities include fragile X syndrome (GABAergic and metabotropic glutamate receptor inhibitors), tuberous sclerosis (mTOR inhibitors), Phelan-McDermid syndrome and Rett syndrome (insulin-like growth factor 1 inhibitors). Oxytocin, which has been shown to improve social cognition in persons with autism spectrum disorders, is analysed separately.

Key words. Autism. Fragile X syndrome. Insulin-like growth factor 1. Rett syndrome. Tuberous sclerosis.