



Volumen 9, Número 4, Octubre 2006

Expertos Invitados

● MANEJO TERAPEUTICO DE LA INFECCION CRONICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

Columnista Experto de SIIC

Dr. Nicolás García González

Subdirector. Medicina Interna. Hepatología., Pamplona, España

Cuando han pasado 20 años desde la publicación del primer ensayo clínico con interferón en la entonces llamada hepatitis no A no B,¹ el manejo terapéutico de la que es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en nuestro medio, la infección crónica por el virus de la hepatitis C, todavía no ha sido perfectamente establecido.

La información disponible permite afirmar con un grado de certeza razonable que la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina puede ser considerada como el estándar de tratamiento actual del paciente con hepatitis crónica por virus C no tratado previamente. Estudios publicados recientemente^{2,3} demostraron que el tratamiento con interferón alfa pegilado (PEG-IFN), administrado por vía subcutánea una vez a la semana, combinado con ribavirina, durante 48 semanas, obtiene unas tasas de respuesta virológica sostenida que pueden llegar hasta el 54% al 56% de los casos, significativamente mayores que las obtenidas con el tratamiento estándar de interferón alfa y ribavirina. Las dosis empleadas de interferón alfa pegilado son de 1.5 µg por kg de peso y por semana para el interferón α2b y de 180 µg/semana, sin ajuste de peso, para el α2a, mientras que la dosis de ribavirina recomendada es de 1 000 mg/día para pacientes hasta 75 kg de peso corporal, y de 1 200 mg/día por encima de dicho peso.

En pacientes infectados por los genotipos 2 o 3, las tasas de respuesta sostenida pueden superar incluso el 80%, y en estos pacientes seis meses de tratamiento son igualmente eficaces.

Igualmente, la combinación PEG-IFN + ribavirina permite mejorar significativamente la tasa de respuesta en los pacientes con infección por el genotipo 1. Este tratamiento redujo significativamente la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes con hepatitis C, hecho destacado por ser la fibrosis un importante factor pronóstico de la enfermedad.⁴

Por último, pacientes con respuesta virológica lenta, con viremia positiva en la semana 12 pero negativa en la semana 24, podrían beneficiarse de prolongar el tratamiento hasta las 72 semanas.⁵

Recientemente se describió también un comportamiento diferente en la respuesta al tratamiento en individuos con una respuesta temprana y rápida, la que permitiría reducir la duración del tratamiento a 6 meses, en pacientes infectados con genotipo 1 y baja viremia,⁶ o a 16 semanas en pacientes con genotipos 2 o 3,^{7,8} lo que sugiere que en el futuro se establecerán tratamientos personalizados adecuados a las características individuales de cada paciente.⁹

Sin embargo, la indicación de qué pacientes tratar no está igualmente basada en la evidencia. A pesar de la existencia de factores predictivos de respuesta, como la edad, la ausencia de fibrosis, el genotipo o la carga viral, ninguno de ellos es útil en la decisión terapéutica en el paciente concreto, por lo que existe una tendencia progresiva a ampliar las indicaciones de tratamiento. En el caso concreto de los enfermos con cirrosis establecida, a pesar de que sus posibilidades de respuesta al tratamiento son inferiores a las de los enfermos no cirróticos, la combinación de PEG-IFN y ribavirina es bien tolerada y obtiene una tasa de respuesta no despreciable, especialmente en pacientes con cirrosis compensada (estadio A de la clasificación de Child-Pugh). Por otro lado, existe evidencia creciente del potencial efecto protector del tratamiento con interferón sobre la

aparición de complicaciones de la cirrosis hepática, especialmente sobre la aparición de carcinoma hepatocelular. Diversos estudios publicados mostraron eficacia en cuanto a la prevención del hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis hepática en estadio temprano tratados con interferón alfa, con independencia de la respuesta virológica,¹⁰⁻¹³ hecho no confirmado en otros trabajos.¹⁴ Algunos estudios sugieren incluso que tanto el tratamiento sin respuesta como el retratamiento de los pacientes que no responden podrían tener un efecto protector contra el carcinoma hepatocelular.^{15,16}

Por otra parte, el manejo de estos fármacos ha mejorado con el tiempo y ya no existen prácticamente contraindicaciones formales al tratamiento, e incluso en grupos como los pacientes psiquiátricos puede ser empleado con seguridad y eficacia.¹⁷ Por otra parte, distintas estrategias para el reconocimiento temprano y el manejo de los efectos secundarios del tratamiento pueden mejorar la adhesión a la terapia y, con ello, la eficacia del tratamiento.¹⁸

Con respecto a los enfermos previamente tratados con interferón, o con interferón más ribavirina, sin respuesta, la combinación de PEG-IFN + ribavirina obtiene tasas de respuesta sostenida en torno del 16% al 20%.^{19,20} La posibilidad de respuesta es mayor en pacientes previamente tratados con interferón, de los que podría responder hasta un 30%, mientras que probablemente es muy baja en los enfermos tratados ya previamente con tratamiento combinado. Dicha respuesta no parece aumentar de modo significativo con el agregado de amantadina.²¹

Otro grupo especial de pacientes está constituido por los enfermos infectados por el virus C con niveles normales de transaminasas. Los valores de transaminasas varían no sólo en función del laboratorio, sino también en relación con el sexo, la obesidad o la ingesta alcohólica. No existe información suficiente que permita conocer la evolución natural de la población de pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) y normotransaminasemia, aun cuando el riesgo de presentar una enfermedad hepática avanzada es importante,²² por lo que la indicación terapéutica deberá realizarse de manera similar a los pacientes con transaminasas elevadas. Los datos disponibles en cuanto a la eficacia del tratamiento en este grupo muestran tasas de respuesta similares a los pacientes con transaminasas elevadas.²³

La frecuencia de la coinfección del VHC con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el control de ésta última gracias a la terapia antirretroviral propició la realización de numerosos ensayos clínicos para valorar la eficacia terapéutica en esta situación especial. La infección por el VHC y el consiguiente daño hepático es una importante causa de morbimortalidad entre los pacientes infectados por VIH. Por otro lado, el VIH también acelera el curso de la hepatitis C, provocando una progresión más rápida de la enfermedad hepática, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

La combinación de PEG-IFN y ribavirina es el tratamiento de elección en pacientes con hepatitis C crónica y también en pacientes coinfectados por VHC y VIH.²⁴ La eficacia de este tratamiento es menor en pacientes coinfectados (en relación con aquellos infectados únicamente por el VHC) y en pacientes que presentan genotipo 1 (tasa de respuesta = 29%) respecto de pacientes con genotipos 2 y 3 (tasa de respuesta = 62%).²⁵

La dosis estándar para PEG-IFN α -2a es de 180 μ g una vez a la semana, y para PEG-IFN α 2b de 1.5 μ g /Kg de peso corporal, también semanalmente. La ribavirina debe administrarse una vez al día en dosis de 800 mg (en algunos casos, fundamentalmente en los genotipos 1 o 4, la dosis recomendada es de 1 000 a 1 200 mg diarios). La duración del tratamiento está establecida en 48 semanas.²⁴

Se recomienda comenzar tratamiento si la hepatitis crónica es detectada tempranamente en el curso de la infección por VIH, es decir antes de iniciar la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Si el paciente presenta inmunodeficiencia grave (< 200 CD4/mm³), debe iniciar tratamiento antirretroviral antes de comenzar con PEG-IFN más ribavirina.²⁴

La TARGA suprime eficazmente la replicación viral del VIH, y reduce o retrasa la progresión de la hepatitis C a su estadio final. Por tanto, preservar la función inmune mediante TARGA resulta beneficioso.²⁶

Se han descrito dos opciones útiles para mejorar la respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que no responden: una de ellas consiste en utilizar dosis más altas de PEG-IFN durante las 12 primeras semanas, y la otra, en aumentar las dosis de ribavirina o evitar el tratamiento simultáneo TARGA-ribavirina, ya que la interacción entre ambos reduce la eficacia del tratamiento de la hepatitis C.²⁷

En cuanto a los principales efectos adversos del tratamiento en este grupo de pacientes, además

de los ya conocidos para cada medicamento, se demostró un mayor riesgo de pancreatitis o acidosis láctica con el tratamiento simultáneo con ribavirina y didanosina o stavudina y una mayor anemia con el tratamiento con zidovudina.²⁸

Un grupo especial de pacientes está constituido por el cada vez mayor contingente de individuos receptores de trasplante hepático por su hepatopatía crónica por virus C. La reinfección por el virus de la hepatitis C tras el trasplante hepático se produce casi en el 100% de los pacientes; a menudo, su evolución es más agresiva, con alto riesgo de progresión a cirrosis en pocos años. La efectividad y los efectos adversos de los diversos tratamientos en estos pacientes no son bien conocidos, por lo que no hay una terapia estándar.

En los últimos años, se considera que la terapia combinada de IFN y ribavirina es un tratamiento efectivo que obtiene una alta tasa de respuesta viral sostenida, es bien tolerado y conduce a una mejoría en la histología del injerto.²⁹ Aunque algunos estudios afirman que esta terapia tiene una eficacia muy limitada tras el trasplante y que los primeros datos prometedores eran aplicados, generalmente, a un grupo selecto de pacientes, reconocen algunos beneficios incluso en aquellos casos en los que el injerto presenta avanzada fibrosis.³⁰

Se describió un posible efecto beneficioso del tratamiento combinado de IFN y ciclosporina, considerando a este último no sólo un fármaco inmunosupresor sino también una herramienta contra el virus de la hepatitis C.³¹ Otra estrategia empleada es la triple terapia con amantadina en pacientes que no responden a la combinación de IFN y ribavirina, habiéndose demostrado una respuesta viral sostenida en el 33% de estos pacientes tratados durante 48 semanas.³²

Por último, recientes publicaciones afirman que la mejor estrategia en estos pacientes podría ser el tratamiento con PEG-IFN y ribavirina; las dosis serían las empleadas habitualmente en pacientes no trasplantados, se obtendría una respuesta viral sostenida, en principio, similar, y el tratamiento comenzaría un año después del trasplante, cuando la inmunosupresión es menor.³³ Los resultados de un estudio piloto también sugieren fuertemente que esta terapia puede ser bien tolerada y beneficiosa en la recurrencia de la hepatitis C en pacientes luego del trasplante hepático.³⁴

Para finalizar, el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C en niños requiere mención aparte. Aunque en este grupo la mayor parte de los pacientes es asintomática y la evolución de su hepatopatía es más indolente, la experiencia de la buena tolerancia al tratamiento y su eficacia sugiere que debe realizarse una valoración individualizada de la indicación terapéutica. Los resultados, tanto empleando interferón convencional combinado con ribavirina³⁵ como, más recientemente, con la combinación de interferón pegilado y ribavirina³⁶, hacen necesarios estudios más amplios en centros de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986; 315:1575-8.
2. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982.
4. Poynard T, McHutchinson JG, Manns M, et al. Impact of pegylated alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122(5):1303-13.
5. Berg T, Von Wagner N, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: Comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130:1086-1097.
6. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsman Y, Cianciara J et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44:97-103.
7. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Caretta V, Perisco M et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352:2609-2617.
8. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129:522-527.
9. Davis GL. Tailoring antiviral therapy in hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43:909-911.
10. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357:196-197.
11. Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T et al. Interferon inhibits progression of liver fibrosis and reduces the risk of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective multicenter analysis of 652 patients. *Dig Dis Sci* 2002; 47:170-6.
12. Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M et al. Long-term interferon therapy for 1 year or longer reduces the hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:406-15.
13. Papatheodoridis GV, Papadimitropoulos VC, Hadziyannis SJ. Effect of interferon therapy on the development of

- hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:689-98.
14. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34:593-602.
 15. Soga K, Shibasaki K, Aoyagi Y. Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 52:1154-8.
 16. Hino K, Kitase A, Satoh Y, et al. Interferon retreatment reduces or delays the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002; 9:370-376.
 17. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alpha and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37:443-451.
 18. Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C. *BMJ* 2006; 332:1013-1017.
 19. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126:1015-1023.
 20. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartolozzi D, Blanc PL, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Gastroenterology* 2006; 130:1098-1106.
 21. Younossi ZM, McCullough AC, Barnes DS, Post A, Ong JP, O'Shea R, et al. Pegylated interferon alpha-2b, ribavirin and amantadine for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2005; 50:970-5.
 22. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, Reindollar R, Prati D, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:645-652.
 23. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127:1724-1732.
 24. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42:615-624.
 25. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK et al. Peginterferon Alpha-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-450.
 26. Lichtenfeld M, Haas S, Fischer HP, Voigt E, Rockstroh JK and Spengler U. Liver histopathology in HIV-hepatitis C virus co-infected patients with fatal liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:739-745.
 27. Moreno A, Bárcena R, García-Garzón S, et al. HCV clearance and treatment outcome in genotype 1 HCV-monoinfected, HIV-coinfected and liver transplanted patients on peg-IFN-2b/Ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43:783-790.
 28. Bräu N. Chronic hepatitis C in patients with HIV/AIDS: a new challenge in antiviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:991-995.
 29. Yedibela S, Schuppan D, Muller V, Schellerer V, Tannapfel A, Hohenberger W, et al. Successful treatment of hepatitis C reinfection with interferon- alpha 2b and ribavirin after liver transplantation. *Liver Int* 2005; 25:717-22.
 30. Berenguer M, Prieto M, Palau A, Carrasco D, Rayon JM, Calvo F, et al. Recurrent hepatitis C genotype 1b following liver transplantation: treatment with combination interferon-ribavirin therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1131-3.
 31. Inove K, Yoshiba M. Interferon combined with cyclosporine treatment as an effective countermeasure against hepatitis C virus recurrence in liver transplant patients with end-stage hepatitis C virus related disease. *Transplant Proc* 2005; 37:1233-4.
 32. Bizollon T, Adham M, Pradat P, Chevallier M, Ducerf C, Baulieux J, et al. Triple antiviral therapy with amantadine for IFN-ribavirin nonresponders with recurrent posttransplantation hepatitis C. *Transplantation* 2005; 79:325-9.
 33. Oton E, Bárcena R, García-Garzón S, Moreno Zamora A, Moreno A, García González M, et al. Pegylated interferon and ribavirin for the recurrence of chronic hepatitis C genotype 1 in transplant patients. *Transplant Proc* 2005; 37:3963-4.
 34. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alpha-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004; 40:669-74.
 35. González Peralta RP, Kelly DA, Haber B, Molleston J, Murray KF, Jonas MM et al. Interferon alpha 2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005; 42:1010-8.
 36. Wirth S, Pipier-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in children and adolescent with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:1013-8.

LOS RESULTADOS DE LA ADMINISTRACION DE SECRETINA PARA TRATAR EL AUTISMO SE RELACIONARIAN CON LAS CARACTERISTICAS DE CADA PACIENTE



Columnista Experta de SIIC
Dra. Janet Kern

Assistant Professor. Psychiatry/Neuroscience., Dallas, EE.UU.

Autismo

El autismo es un trastorno grave del desarrollo neurológico que dura toda la vida y se caracteriza por dificultades en diversos dominios.¹ Esta enfermedad limita la capacidad del paciente para funcionar con normalidad. Entre los aspectos principales de este trastorno multifacético se incluyen las anormalidades conductuales, las limitaciones sociales, las anormalidades en el procesamiento sensorial y las alteraciones en la capacidad de comunicación.

Según la *Autism Society of America* (ASA), actualmente el autismo es considerado una epidemia. Hoy por hoy se cree que un millón y medio de estadounidenses –incluidos niños y adultos– padecen autismo. Desgraciadamente, dicho número se incrementa.

El autismo es un trastorno de etiología diversa y no existe un marcador biológico para su diagnóstico o un examen para distinguir a los sujetos autistas con precisión y seguridad.² Actualmente se estima que en la susceptibilidad al autismo están involucrados más de 15 genes.³ La relación entre el autismo y las alteraciones en la respuesta inmune fue señalada en un estudio efectuado recientemente, en el cual se informó un aumento en los niveles de citoquinas en niños con trastornos incluidos en el espectro del autismo.⁴ En un estudio efectuado en adolescentes con autismo se informó la presencia de un grupo de anomalías cerebrales estructurales junto con un agrandamiento significativo del volumen de la sustancia gris.⁵ No obstante, también se sugirió la asociación con otros factores ambientales como el mercurio⁶ y con la exposición materna durante la gestación.⁷

Se desconoce el modo de inicio del autismo y de las anomalías del crecimiento y desarrollo cerebral en esta enfermedad. Actualmente ciertos expertos como Bauman y col.⁸ proponen que el inicio de los trastornos neurológicos es prenatal y tiene lugar antes de las 30 semanas de gestación. No obstante, los padres de los pacientes refieren tanto la presencia de irregularidades desde el nacimiento como un desarrollo normal hasta un determinado momento en el cual comienza la regresión o el deterioro. Esto se debería a la heterogeneidad de la población autista. Aunque no existe cura para el autismo, a lo largo de los años se evaluaron diferentes estrategias terapéuticas. Los tratamientos convencionales se centran en las intervenciones educativas o del desarrollo. En cambio, mediante las terapias complementarias y alternativas se pretende erradicar la causa.⁹ La secretina es una opción para el tratamiento del autismo que se popularizó luego de la atención generalizada proporcionada por los medios de comunicación. El interés en la administración de secretina para el tratamiento del autismo fue generado mediante un estudio efectuado por Horvath y col.¹⁰ en 1998. En este estudio, tres niños con autismo fueron sometidos a endoscopia debido a problemas de índole gastrointestinal y diarrea crónica. Antes de la infusión de secretina, se había evaluado el estado psicológico y el nivel de desarrollo de cada niño. Luego de la administración de secretina se efectuó una evaluación basada en las observaciones de los maestros y terapeutas, quienes no tenían conocimiento sobre el tratamiento con secretina, en un video en el cual se podía observar la conducta de los niños y en entrevistas a los padres. De acuerdo con los resultados, se observó una mejoría significativa en el lenguaje, la conducta y la capacidad de comunicación e interacción social.

El propósito del presente artículo es actualizar la primera revisión efectuada mediante la inclusión de estudios nuevos. En un principio, se discutirán brevemente los estudios en los cuales se examinaron los aspectos neurógenos de la secretina. Luego se analizarán los estudios en los cuales se evaluó la utilidad de la administración de secretina a los pacientes autistas.

Secretina

La secretina es una hormona gastrointestinal compuesta por 27 aminoácidos secretada en respuesta al pasaje de alimento por el intestino. La función principal de esta hormona es incrementar el volumen y el contenido de bicarbonato de los jugos pancreáticos. La secretina es una hormona puramente peptídica. Las formas sintéticas tienen secuencias de aminoácidos idénticas a la secretina humana o porcina. Las inyecciones de secretina están aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para ser utilizadas *in vivo* para el diagnóstico de los trastornos gastrointestinales. Existen indicios crecientes acerca de la función adicional de la secretina en el sistema nervioso central. El interés en la secretina se intensificó debido a que en muchos estudios se demostró que puede atravesar la barrera hematoencefálica,¹¹ que tiene función de neuropéptido¹² y que es capaz de activar regiones cerebrales que incluyen las áreas que presentan anomalías en el autismo.¹³

Koves y col.¹² estudiaron la distribución de la inmunorreactividad de la secretina en el sistema nervioso de humanos, gatos y ratas mediante un enfoque inmunohistoquímico conocido como técnica ABC o método de inmunofluorescencia. Así, efectuaron el mapeo de los elementos de inmunorreactividad a la secretina en las ratas. La distribución hallada se comparó con aquella presente en los gatos y en los seres humanos. Se concluyó que, más allá del tracto gastrointestinal, existe síntesis de secretina en estructuras del sistema nervioso central como las células cerebelares de Purkinje, los núcleos cerebelares centrales, las células piramidales de la

corteza motora, las células sensitivas primarias y algunas células de las estructuras límbicas. Koves y col. observaron que la secretina estaba presente en el sistema nervioso y en los ganglios sensitivos de ratas, gatos y seres humanos. Este hallazgo sustenta el punto de vista que indica que la secretina no es solamente un péptido gastrointestinal, sino también un neuropéptido. En un estudio realizado por Kuntz y col.¹⁴ se investigó el efecto de la administración periférica de secretina en concentraciones similares a las de los aminoácidos extracelulares en el hipocampo de ratas. Con dicho objetivo, se aplicó la técnica de microdiálisis en el hipocampo de ratas con libertad de movimiento. Dicha técnica permite la determinación fehaciente de la concentración extracelular de los neurotransmisores cerebrales. Debido al supuesto papel del glutamato y el ácido gamma aminobutírico (GABA) en el autismo, se estudió el efecto producido por la secretina sobre dichos neurotransmisores. Se inyectó una dosis de 30 unidades clínicas (UC)/kg de peso corporal, correspondiente a 8.7 µg/kg de pentahidrocloruro de secretina. Luego de la inyección se observó, mediante la técnica de microdiálisis mencionada, un aumento de los niveles de glutamato y GABA. No obstante, ningún otro aminoácido se modificó. Los resultados de este estudio concuerdan con los hallazgos de Yung y col.,¹⁵ quienes informaron que la secretina facilita la neurotransmisión gabaérgica en el cerebelo de la rata.

Estudios sobre la efectividad de la administración de secretina para tratar el autismo

Desde 1998, luego de que en el estudio realizado por Horvath y col.¹⁰ se informó una mejoría en los niños con autismo que habían sido tratados con secretina, fueron llevados a cabo varios estudios. En la tabla 1 se resumen los resultados de los trabajos incluidos en la primera revisión efectuada.

Tabla 1: Resumen de los estudios e informes de casos que fueron incluidos en la primera revisión efectuada. Un resultado positivo se define como una mejoría en los síntomas centrales del autismo además de otras mejorías sintomáticas.

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Tipo de tratamiento y dosis	Resultado Positivo
Horvath y col. (1998) [13]	Informe de casos	3; edades: 3 a 5 años	2 UI/kg de secretina porcina	Si
Sandler y col. (1999) [31]	Estudio doble ciego, controlado con placebo	60 niños de 3 a 14 años	Dosis única de 16 µg de secretina sintética	No
Chez y col (2000) - Parte I [32]	Estudio abierto	56 niños con una edad media de 6.4 años	2 UI/kg de secretina porcina	Si
Chez y col (2000) - Parte II	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado	25 niños con una edad media de 6.0 años	2 UI/kg de secretina	No
Dunn-Geier y col (2000) [33]	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	95 niños de 2 a 7 años	2 UC/kg de secretina	No
Coniglio y col (2001) [34]	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	60 niños de 3 a 10 años	2 UC/kg de secretina	Si
Lamson y col (2001) [35]	Informe de un caso	Niño autista de 2 ½ años	Secretina transdérmica	Si
Roberts y col (2001) [36]	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	64 niños de 2 a 7 años	2 dosis de 2 ml/kg de secretina	No
Corbett y col (2001) [37]	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado	12 niños de 4 a 12 años	2 U/kg de secretina	No
Lightdale y col (2001) [38]	Estudio piloto, simple ciego, abierto	20 niños autistas de 3 a 6 años	3 UC/kg de secretina	No
Carey y col (2002) [39]	Estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado	8 niños de 2 a 8 años	2 UC/kg de secretina	No
Kem y col (2002)	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado	19 niños de 3 a 10 años	2 UC/kg de secretina	Si (en los niños con problemas gastrointestinales crónicos)
Unis y col (2002) [40]	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	85 niños de 3 a 12 años	Cada niño recibió 2 UC/kg de secretina porcina, 0.4 µg/kg de secretina sintética o placebo	No
Sponheim y col (2002) [41]	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado	6 niños de 3 a 12 años	3 infusiones (una cada 4 semanas) de 3.4 UC/kg de secretina	Mejoría parcial
Molloy y col (2002) [42]	Estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado	42 niños de 2 a 15 años	2 UC/kg de secretina	No
Repligen Corporation - Fase I	Estudio clínico doble ciego, controlado con placebo	126 niños autistas	3 dosis intravenosas de RG1068 (2 UC/kg) o placebo	Si
Repligen Corporation - Fase II	Estudio clínico doble ciego, controlado con placebo	86 niños	6 dosis de RG1068	No
Levy y col (2003) [43]	Estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado	62 niños	2 UC/kg de secretina	No

Actualización sobre estudios de casos y ensayos clínicos

La utilidad de la secretina para el tratamiento del autismo continúa en evaluación mediante el estudio de casos y los ensayos clínicos. La búsqueda para la realización de esta revisión fue efectuada mediante la utilización de las bases de datos PubMed y Medline (desde 1998 hasta marzo de 2006). Los términos utilizados para efectuar la búsqueda fueron los siguientes: "secretina", "autismo" y "secretina y autismo". En el resto de esta sección se discuten estudios más

recientes no mencionados en la revisión previa.

Richman y col.¹⁶ informaron el estudio de un caso sobre el efecto de la administración de secretina a un niño de 4 años con diagnóstico de autismo que recibió una dosis de 2 UC/kg. Los datos fueron recolectados antes y después de la administración de acuerdo con las siguientes categorías principales: deficiencias en la comunicación, intereses y conductas repetitivas y trastornos en las interacciones sociales. Los resultados se obtuvieron mediante la utilización de las escalas *Childhood Autism Rating Scale*, *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic*, *Motor Imitation Scale* e *Interactive Imitation Scale*. De acuerdo con los resultados, la secretina no tuvo efectos sustanciales sobre la interacción social o la estereotipia. El único cambio positivo informado que persistió hasta los 3 meses luego de la administración de secretina fue una mejoría leve en el contacto visual. No obstante, la madre del niño estudiado refirió que la duración del contacto visual sostenido fue muy breve y no presentó cambios. Además, de acuerdo con lo referido por la madre del paciente a los 3 meses de seguimiento, la administración de secretina no produjo cambios conductuales significativos.

Owley y col.¹⁷ llevaron a cabo un estudio sobre la efectividad de la secretina en 2001. Efectuaron un estudio cruzado, controlado con placebo, a doble ciego para evaluar la eficacia de la administración endovenosa de secretina porcina para el tratamiento del autismo en 56 niños de 3 a 12 años. Los niños recibieron 2 UC/kg de secretina al inicio (grupo secretina-placebo) o al final de la semana 4 (grupo placebo-secretina). Los resultados fueron determinados principalmente mediante la *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS). No se hallaron diferencias significativas entre el grupo tratado con secretina y el que recibió placebo en el puntaje de la ADOS correspondiente al desempeño social y la comunicación. Los hallazgos del estudio contrastaron con los hallazgos del estudio de Horvath y col.¹⁰ en el cual se utilizó secretina porcina.

Recientemente, Pallanti y col.¹⁸ informaron los casos de dos niños autistas de 9 y 7 años en los cuales se confirmaron los resultados de Horvath y col.¹⁹ Se sugiere entonces que los niños autistas con reflujo gastroesofágico y un cociente intelectual elevado pueden constituir un subtipo de pacientes con buena respuesta a la secretina. En primer lugar se evaluó la inteligencia de los niños mediante la *Stanford-Binet Intelligence Scale*. Luego se administró una dosis intravenosa de secretina de 2 CU/kg de peso corporal. El propósito fue administrar 6 inyecciones consecutivas de secretina, una cada 4 semanas. Se utilizaron la *Behavioral Summarized Evaluation*, la *Clinical Global Impression Scale* y la *Childhood Autism Rating Scale*. Uno de los niños tenía esofagitis por reflujo, mientras que el otro padecía diarrea crónica. Fueron evaluados antes y luego del tratamiento y durante el seguimiento con intervalos de un día, una semana, cuatro semanas y seis meses a partir del tratamiento inicial. La administración de secretina provocó una mejoría significativa y duradera de los síntomas principales solamente en el niño que tenía esofagitis por reflujo. Con respecto al segundo niño, que tenía diarrea crónica, el tratamiento fue suspendido luego de la segunda inyección ya que no se informaron efectos ni mejorías. Se observaron mejorías significativas en el uso del baño, el sueño, la risa, el llanto o la risa nerviosa en momentos inapropiados, la respuesta al tacto, luces, sonidos, gustos o aromas y en la conciencia del dolor, calor o frío. Además se advirtió una mejoría conductual global y, en particular, relacionada con la ingesta. El estudio confirmó aun más lo sugerido por Horvath y col.¹⁹ y también corroboró el efecto inhibitorio sobre las secreciones gástricas que posee la secretina.²⁰ Además, los autores sugirieron que es posible que los niños autistas con reflujo gastroesofágico y un cociente intelectual elevado representen un subtipo de paciente que probablemente responde mejor a la administración de secretina. Llamativamente, Kern y col.²¹ hallaron que los niños con diarrea crónica activa presentaron una disminución de las conductas aberrantes al ser tratados con secretina.

En un estudio llevado a cabo en 2006 por Toda y col.,²² se investigó la influencia de la administración endovenosa de secretina sobre el sistema dopaminérgico y serotoninérgico del sistema nervioso central en niños autistas. Al igual que lo informado en un estudio previo²³ se sugirió la participación de dichos sistemas en la patogénesis del autismo. Toda y col. investigaron la efectividad de la administración de secretina a 12 niños con autismo de 4 a 6 años en un estudio a simple ciego y cruzado. Antes del inicio del estudio se efectuaron análisis de sangre, de los metabolitos urinarios de la secretina, resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral y electroencefalograma para excluir a los pacientes con alguna lesión. Se administró secretina o solución salina fisiológica en goteo endovenoso durante 1 hora de manera alternada con intervalos de 4 semanas. La dosis de

secretina osciló entre las 8 y 12 unidades/kg. Se utilizó la *Autism Diagnostic Interview - Revised* (ADI-R) para evaluar la conducta previa a la administración y luego de 2, 4, 6 y 8 semanas para estimar la mejoría sintomática. Los autores investigaron la relación entre la mejoría sintomática y los cambios en los niveles del metabolito de la dopamina ácido homovanílico (AHV), del metabolito de la serotonina ácido 5-hidroxiindol-3-acético (5-HIAA), y de la coenzima 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) antes y después de la administración de secretina. Como resultado del estudio se halló un aumento de los niveles de AHV en el LCR de todos los niños que presentaron mejorías en el puntaje de la ADI-R luego de la administración de secretina. No obstante, el nivel de AHV también se incrementó en 2 de los 5 niños que no presentaron mejorías en el puntaje de la ADI-R. El nivel de 5-HIAA en el LCR aumentó en 7 niños, 5 de los cuales presentaron puntajes de la ADI-R coincidentes con una mejoría sintomática. Además, el nivel de 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina aumentó significativamente en 5 niños y disminuyó o no se modificó positivamente en otros 5 niños. El puntaje de la ADI-R mejoró en todos los niños con un nivel elevado de 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina. Ningún niño sin un aumento en el nivel de 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina presentó una mejoría en el puntaje de la ADI-R. De acuerdo con los resultados del estudio, la secretina activaría el recambio metabólico de la dopamina en el sistema nervioso central mediante un aumento de los niveles de 6R-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina, lo cual resultaría en una mejoría sintomática. Luego de la administración de secretina, el puntaje de la ADI-R mejoró en 7 de los 12 niños y la conducta destructiva como el mal carácter, la agresividad y la automutilación mejoró en 4 de los 12 niños. Adicionalmente, en 3 de los 12 niños, la hiperactividad y la concentración mejoraron. No obstante, en 2 de los 12 niños se percibió un deterioro sintomático.

En 2005, Ratliff-Schaub y col. llevaron a cabo un estudio a doble ciego, aleatorizado, controlado y cruzado para evaluar la efectividad de la administración de secretina por vía transdérmica.²⁴ Participaron 15 niños con diagnóstico de autismo o trastorno generalizado del desarrollo de 4.5 a 9.8 años. La distribución se llevó a cabo mediante la aplicación de una tabla de números aleatorios para asignar el orden del tratamiento a administrar. Este consistía en períodos sucesivos de 4 semanas interrumpidos por un período de lavado farmacológico. Todos los niños recibieron diariamente 2 UC/kg de secretina formulada como ungüento durante 4 semanas. Los resultados se determinaron mediante la *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC), la cual fue aplicada por los padres y maestros al inicio del estudio y cada una de las 4 semanas durante las cuales los niños recibían placebo o tratamiento activo. De acuerdo con los resultados del estudio, no se observaron diferencias significativas en la disminución del puntaje de la ATEC entre la administración de secretina y placebo. Tampoco fue significativa la diferencia en el lenguaje, la sociabilidad, la esfera sensorial y el estado de salud entre los grupos tratados con secretina o placebo. El estudio reveló que los efectos de la secretina no fueron significativamente diferentes en comparación con el placebo. De los 15 niños, 7 no recibieron medicación adicional alguna durante el estudio y los 8 restantes tomaban alguna medicación concomitante. También se sugirió una mejoría moderada en el lenguaje de los niños que no recibían medicación adicional. Los autores informaron, además, la ausencia de diferencias en el lenguaje, la sociabilidad o la esfera sensorial al comparar los resultados de la administración de secretina con la de placebo en los niños con diarrea. Se concluyó que la pequeña magnitud de la muestra pudo haber afectado los resultados. En consecuencia, los autores recomendaron la realización de estudios adicionales con un número mayor de participantes antes de recomendar el tratamiento con secretina.

En 2005, Handen y Hofkosh²⁵ llevaron a cabo un estudio piloto, cruzado, a doble ciego y controlado con placebo para evaluar la efectividad de la administración de secretina porcina para tratar los síntomas de los pacientes autistas. Se evaluó la seguridad y la eficacia de dicho tratamiento en ocho niños autistas sin trastornos gastrointestinales. La edad de los niños osciló entre 6 y 9 años. El cociente intelectual varió entre el retraso mental moderado y un nivel mayor de capacidad. El estudio tuvo una duración de 4 meses. Luego de las evaluaciones iniciales, los participantes fueron asignados para integrar el grupo secretina/placebo o el grupo placebo/secretina; la dosis de secretina administrada fue de 2 UC/kg. El seguimiento incluyó evaluaciones al finalizar las semanas 1 y 2 y el primer y segundo mes luego de la infusión. Los resultados se determinaron mediante la aplicación de la *Aberrant Behavior Checklist*, *Clinical Global Impressions Scale*, *The Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale* y la *Gilliam Autism Rating Scale*. No se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados con secretina o placebo en cuanto a la reducción de los síntomas. Los resultados coincidieron con investigaciones previas sobre la efectividad de la

secretina. Mediante la evaluación más profunda de las respuestas individuales se demostró una amplia gama de resultados terapéuticos. Un niño presentó una disminución significativa del puntaje de la subescala de irritabilidad. Sin embargo, otros dos presentaron un empeoramiento de los síntomas tras la administración de secretina. Un niño experimentó una mejoría significativa de las características centrales del trastorno y del comportamiento 3 a 4 semanas luego de la administración de secretina. Como conclusión se informó la necesidad de efectuar investigaciones más profundas sobre la utilización de la secretina para el tratamiento del autismo.

La Repligen Corporation,²⁶ que posee los derechos para SecreFlo™, llevó a cabo varios ensayos clínicos. Entre ellos se incluyó un estudio clínico de fase III a doble ciego y controlado con placebo. En él se evaluó a 132 niños de 2 años y 8 meses a 4 años y 11 meses con síntomas de autismo moderados a graves. Los niños fueron evaluados al inicio del estudio. Luego se les administró RG1068 o placebo durante 18 semanas. A continuación fueron reevaluados para detectar la aparición de mejorías sintomáticas. El estudio se realizó con el propósito de demostrar mejoras en la interacción social evaluada mediante la *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) y la *Clinical Global Impression of Change* (CGI). En 2004 Repligen informó públicamente que el estudio había fracasado debido a que no se alcanzó el objetivo principal, es decir, no se hallaron mejorías en la interacción social de acuerdo con los resultados de la aplicación de la ADOS y la CGI. No se descubrieron diferencias significativas en los efectos adversos entre el grupo que recibió la droga activa y el que recibió placebo y no se informaron efectos adversos graves. La compañía interrumpió sus investigaciones sobre el uso de secretina en el tratamiento del autismo y se involucró en estudios clínicos de evaluación del uso de dicho agente para tratar a los pacientes esquizofrénicos (comunicación verbal, Repligen Corporation, febrero de 2006).

Conclusión

El uso de secretina para el tratamiento del autismo es un tema que recibió mucha atención debido a los informes de casos en los cuales se obtuvieron mejorías significativas de los síntomas centrales. Si bien el mecanismo de acción de la secretina es relativamente desconocido, en algunos estudios se sugirió la posibilidad de que la secretina no cumpliera solamente la función de neuropéptido gastrointestinal, sino también la de un neuropéptido¹² capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.¹¹ Este gran interés resultó en la realización de varios estudios para evaluar la administración de secretina para tratar el autismo. Los resultados fueron heterogéneos. No obstante, principalmente se sugiere la ausencia de un alivio sintomático o de un beneficio significativo en comparación con la administración de placebo.

De acuerdo con los resultados de los estudios efectuados por Pillanti y col.¹⁸ y por Kern y col.²¹ existiría un "subtipo gastrointestinal" de niños autistas que responden de manera positiva a la administración de secretina. No obstante, no se sabe en qué medida dicho subgrupo contribuyó en la obtención de resultados positivos, ya que este aspecto no se estudió de manera adecuada. Para obtener conclusiones sólidas es necesario efectuar investigaciones adicionales acerca de la efectividad de la administración de secretina a un determinado subgrupo de pacientes.

Finalmente, en los estudios clínicos sobre el tratamiento con secretina efectuados en niños se verificó un efecto significativo mediante la administración de placebo. Sandler²⁷ informó que la expectativa positiva de los padres esperanzados o aquella transmitida por los medios de comunicación provocaría la magnificación del efecto placebo hallada en los estudios. Los padres esperanzados pueden malinterpretar las variaciones en la conducta como una prueba de efectividad.

En conclusión, los resultados de los estudios de investigación sobre la administración de secretina para tratar el autismo fueron desfavorables y heterogéneos. La complejidad y disparidad de los síntomas en combinación con la falta de entendimiento claro de la etiopatogenia del autismo pueden contribuir con la heterogeneidad de los resultados obtenidos en los estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esch BE, Carr JE. Secretin as a treatment for autism: a review of the evidence. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2004; 34(5):543-556.
2. Gomot M, Bernard FA, Davis MH et al. Change detection in children with autism: an auditory event-related fMRI study. *NeuroImage* 2006; 29:475-484.
3. Ozonoff S, Rogers SJ. From Kanner to the Millennium. Scientific advances that have shaped clinical practice. In Ozonoff

- S, Rogers SJ, Hendren RL. Autism spectrum disorders: a research review for practitioners, 2003; pp. 3-33. American Psychiatric Publishing Inc.: Arlington, VA.
4. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66(10):3-8.
 5. Steingard RJ, Connor DF, Au T. Approaches to psychopharmacology. In Bauman ML, Kemper TL. *The neurobiology of autism* (2nd edition) 2005; pp. 79-102. The John Hopkins University Press: Baltimore, Maryland.
 6. Veenstra-VanderWeele J, Christian SL, Cook EH Jr. Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2004; 5:379-405.
 7. Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J et al. Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. *Journal of Neuroimmunology* 2006; 172(1-2):198-205.
 8. Hazlett HC, Poe MD, Gerig G, Smith RG, Piven J. Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism. *Biological Psychiatry* 2006; 59:1-6.
 9. Geier MR, Geier DA. The potential importance of steroids in the treatment of autistic spectrum disorders and other disorders involving mercury toxicity. *Medical Hypotheses* 2005; 64(5):946-954.
 10. Arn TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2005; 23:189-199.
 11. Bauman M, Filipek PA, Kemper TL. Early infantile autism. In *Cerebellum and Cognition*. Eds. J. D. Schmahmann, pp 367-386. San Diego: Academic Press.
 12. Levy SE, Hyman SL. Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Mental Retardation and Developmental Disabilities* 2005; 11:131-142.
 13. Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN, Wachtel R, Nabors L, Tildon J. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *Journal of Association Academy of Minority Physicians* 1998; 9:9-15.
 14. Dogrukol-Ak D, Tore F, Tuncel N. Passage of VIP/PACAP/ secretin family across the blood-brain barrier: therapeutic effects. *Current Pharmacological Design* 2004; 10:1325-1340.
 15. Koves K, Kausz M, Reser D et al. Secretin and autism: a basic morphological study about the distribution of secretin in the nervous system. *Regulatory Peptides* 2004; 123:209-216.
 16. Kuntz A, Clement HW, Lehnert W et al. Effects of secretin on extracellular amino acid concentrations in rat hippocampus. *Journal of Neural Transmission* 2004; 111:931-939.
 17. Yung WH, Leung PS, Ng SSM et al. Secretin facilitates GABA transmission in the cerebellum. *Journal of Neuroscience* 2001; 21(18):7063-7068.
 18. Pallanti S, Lassi S, La Malfa G et al. Short report: autistic gastrointestinal and eating symptoms treated with secretin: a subtype of autism. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2005; 1(24).
 19. Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyan A et al. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *Journal of Pediatrics* 1999; 135:559-563.
 20. Chung I, Li P, Lee K, Chang T, Chey WY. Dual inhibitory mechanism of secretin action on acid secretion in totally isolated, vascularly perfused rat stomach. *Gastroenterology* 1994; 107:1751-1758.
 21. Kern JK, Miller VS, Evans PA, Trivedi MH. Efficacy of porcine secretin in children with autism and pervasive developmental disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002; 32(3):153-160.
 22. Toda Y, Mori K, Hashimoto T et al. Administration of secretin for autism alters dopamine metabolism in the central nervous system. *Brain and Development* 2005; (in press).
 23. Segawa M. A neurological model of infantile autism (in Japanese). *No No Kagaku* 1998; 20:169-75.
 24. Ratliff-Schaub K, Carey T, Reeves GH, Rogers MM. Randomized controlled trial of transdermal secretin on behavior of children with autism. *Autism* 2005; 9(3):256-265.
 25. Repligen Corporation. Phase 3 study of secretin for autism fails to meet dual primary endpoints development of secretin for schizophrenia to continue. Press Release, 2004.
 26. Welch MG, Keune JD, Welch-Horan TB, Anwar N, Anwar M, Ruggiero DA. Secretin activates visceral brain regions in the rat including areas abnormal in autism. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2003; 23:817-837.
 27. Owley T, McMahon W, Cook EH et al. Multisite, double-blind, placebo-controlled trial of porcine secretin in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001; 40(11):1293-1299.
 28. Sandler A. Placebo effects in developmental disabilities: Implication for research and practice. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2005; 11:164-170.
 29. Handen B, Hofkosh D. Secretin in children with autistic disorder: a double-blind, placebo controlled trial. *Journal of Developmental and Physical Disabilities* 2005; 17(2):95-106.
 30. Richman DM, Reese RM, Daniels D. Use of evidence-based practice as a method for evaluating the effects of secretin on a child with autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities* 1999; 14(4):204-211.
 31. Sandler AD, Sutton KA, Deweese J, Girardi MA, Shepard V, Bodfish JW. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *New England Journal of Medicine* 1999; 341(24):1801-1806.
 32. Chez MG, Buchanan CP, Bagan BT et al. Secretin and autism: a two part clinical investigation. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2000; 30:87-94.
 33. Dunn-Geier J, Ho HH, Auesperg E et al. Effect of secretin on children with autism: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000; 42:796-802.
 34. Coniglio SJ, Lewis JD, Lang C et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single-dose intravenous secretin treatment for children with autism. *Journal of Pediatrics* 2001; 138:649-655.
 35. Lamson DW, Plaza SM. Transdermal secretin for autism—a case report. *Alternative Medicine Review* 2001; 6:311-313.
 36. Roberts W, Weaver L, Brian J et al. Repeated doses of porcine secretin in the treatment of autism: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2001; 107(5):E71.
 37. Corbett B, Khan K, Czapansky-Beilmand D et al. A double-blind, placebo-controlled crossover study investigating the effect of porcine secretin in children with autism. *Clinical Pediatrics* 2001; 40:327-331.
 38. Lightdale JR, Hayer C, Duer A et al. Effects of intravenous secretin on language and behavior of children with autism and gastrointestinal symptoms: a single-blinded, open-label pilot study. *Pediatrics* 2001; 108(5):E90.
 39. Carey T, Ratliff-Schaub K, Funk J, Weinle C, Myers M, Jenks J. Double-blind placebo-controlled trial of secretin: effects on aberrant behavior in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002; 32(3):161-167.
 40. Unis AS, Munson JA, Rogers SJ et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of porcine versus synthetic secretin for reducing symptoms of autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002,

44(11):1315-1231.

41. Sponheim E, Oftedal G, Helveschou SB. Multiple doses of secretin in the treatment of autism: a controlled study. *Acta Paediatrica* 2002; 91:540-545.

42. Molloy CA, Manning-Courtney P, Swayne S et al. Lack of benefit of intravenous synthetic human secretin in the treatment of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002; 32(6):545-551.

43. Levy SE, Souders MC, Wray J et al. Children with autistic spectrum disorders. Comparison of placebo and single dose of human synthetic secretin. *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88:731-736.

Trabajos Distinguidos, Serie Gastroenterología, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada