

# Caracterización clínica de pacientes con trastorno del espectro autista en la consulta externa de neurología pediátrica



## Clinical characterization of patients with autism spectrum disorder in the pediatric neurology outpatient clinic

Ana Karina López Valencia,\* Eva Bastida Mercado†

### RESUMEN

**Introducción:** el trastorno del espectro autista (TEA) es una alteración del neurodesarrollo que presenta heterogeneidad en sus características comportamentales, cognitivas, médicas y psiquiátricas. En el medio de atención privado de neurología pediátrica consideramos que debemos contar con el perfil clínico característico. **Objetivo:** caracterizar clínicamente a los pacientes con TEA en la consulta externa de neuropediatria, en dos áreas del Estado de México. **Material y métodos:** estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de una serie de casos documentados en historias clínicas, del 1 de junio de 2018 al 1 de junio de 2022. Se obtuvieron datos sociodemográficos, antecedentes personales y familiares, factores de riesgo, pruebas diagnósticas estandarizadas y evaluaciones de cociente de desarrollo y cociente intelectual, así como sus comorbilidades médicas y psiquiátricas asociadas. **Resultados:** la serie de casos constó de 98 pacientes, con un predominio del sexo masculino (88.7%), con una edad media de cuatro años al momento del diagnóstico; complicaciones de riesgo prena-

### ABSTRACT

**Introduction:** autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with heterogeneous behavioral, cognitive, medical and psychiatric characteristics. In the private pediatric neurology care setting we consider we must have the characteristic clinical profile. **Objective:** to clinically characterize patients with ASD in the outpatient at the neuropediatrics clinic in two areas of the State of Mexico. **Material and methods:** retrospective observational and descriptive study of case series documented in medical records from June 01, 2018 to June 01, 2022. Sociodemographic data, personal and family history, risk factors, standardized diagnostic tests and developmental quotient and IQ assessments, as well as their associated medical and psychiatric comorbidities were obtained. **Results:** the case series consists of 98 patients, with a predominance in the male gender (88.7%), at a mean age at diagnosis of 4 years, prenatal risk complications in 38.7%, 90.8% were born with term gestational age, 34.6% had a family member with a neurodevelopmental disorder.

\* Neuróloga Pediatra, Máster en Autismo e Intervención Psicoeducativa, Hospital Star Médica Tlalnepantla.

† Neuróloga Pediatra, Profesor en Facultad de Medicina Campus Universitario XXI, UNAM. Profesor de Centro educativo UNIPEM, Centro Médico de Toluca.

Recibido: 27/07/2022. Aceptado: 18/08/2022.

**Citar como:** López VAK, Bastida ME. Caracterización clínica de pacientes con trastorno del espectro autista en la consulta externa de neurología pediátrica. Arch Inv Mat Inf. 2022;13(2):67-78. <https://dx.doi.org/10.35366/108721>



tal en 38.7%, 90.8% nacen con edad gestacional de término, 34.6% tenían familiares con algún trastorno del neurodesarrollo, 25.5% cursó entre el primer y segundo año con regresión en los hitos del neurodesarrollo; los estudios complementarios como electroencefalograma, estudio de imagen y potenciales auditivos fueron en su mayoría normales; en relación con la comorbilidad 69.3% se asoció con un déficit en el lenguaje, 21.5% con comorbilidad médica sin predominio de alguna en específico, y sólo 14.2% con alguna comorbilidad psiquiátrica. Antes del diagnóstico 50% de los pacientes ya había recibido alguna intervención terapéutica. **Conclusiones:** en nuestra serie de casos la heterogeneidad del trastorno, en relación con la presentación clínica y el abordaje diagnóstico, concuerdan con lo reportado en la literatura mundial. La evaluación clínica constituye la principal herramienta diagnóstica y el manejo conductual el pilar del tratamiento. La concientización en la población médica de atención temprana y del personal involucrado, en el cuidado de niños en la primera infancia sobre el TEA, será de gran utilidad para identificar pacientes con riesgo y para iniciar intervenciones tempranas.

**Palabras clave:** autismo, factores de riesgo para autismo, trastorno del neurodesarrollo.

## INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista es una alteración del neurodesarrollo, de origen neurobiológico, cuyas manifestaciones inician en etapas tempranas, al afectar múltiples áreas del desarrollo y cuyas características principales son alteraciones en la interacción y comunicación social, así como por conductas intereses o actividades restrictivas y repetitivas.<sup>1</sup>

Las manifestaciones del autismo incluyen alteraciones en la comunicación e interacción social, alteraciones sensoriales, comportamientos repetitivos y diferentes capacidades cognitivas.

En conjunto con otros síntomas nucleares, hay alteraciones neurológicas y psiquiátricas comunes en las personas con TEA, de las cuales el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, depresión y epilepsia son altamente prevalentes. Para el diagnóstico es necesario obtener información de los padres, cuidadores y observar al individuo interactuar con sus padres y otros individuos.<sup>2</sup>

La temprana intervención del niño es clave debido a las comunes dificultades en la comunicación. Los diferentes tipos de intervenciones se usan a lo largo de la vida e incluyen intervenciones mediadas por padres y/o terapeutas, así como estrategias escolares y técnicas que promuevan la independencia en la etapa adulta. Las terapias farmacológicas pueden ser usadas para tratar algunos de los síntomas asociados, como la irritabilidad, y comorbilidades, como la ansiedad.

### Epidemiología

El inicio típico ocurre en el menor de tres años, aunque los síntomas pueden no manifestarse de forma

25.5% of the patients were between the first and second year with regression in neurodevelopmental milestones; complementary studies such as electroencephalogram, imaging studies and auditory potentials were mostly normal, in relation to comorbidity, 69.3% were associated with a language deficit, 21.5% with medical comorbidity without predominance of any specific comorbidity, and only 14.2% with psychiatric comorbidity. Before diagnosis, 50% of the patients had already received some therapeutic intervention. **Conclusions:** in our series, the heterogeneity of the disorder in relation to clinical presentation and diagnostic approach is consistent with that reported in the world literature. Clinical evaluation is the main diagnostic tool and behavioral management is the mainstay of treatment. Awareness of ASD in the medical population and among staff involved in the care of children in early childhood will be very useful to identify patients at risk and to initiate early interventions.

**Keywords:** autism, risk factors for autism, neurodevelopmental disorder.

completa hasta edades escolares, algunos estudios sugieren que se pueden encontrar ciertos síntomas entre los seis a 18 meses de edad.<sup>3</sup>

Aproximadamente cuatro hombres son afectados por cada mujer, aunque la relación tiende a disminuir al incrementar la severidad.<sup>4</sup>

Estimaciones actuales consideran la prevalencia del autismo de 18.5 /1,000 (1 en 54) en chicos de ocho años, según un estudio realizado en 2016 en 11 estados americanos, por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos.<sup>5</sup>

En México, el TEA fue reportado en uno de cada 115 niños, en 2016.<sup>6</sup> Se revisaron estudios de prevalencia alrededor del mundo, considerando el impacto de la geografía, grupos étnicos y factores socioeconómicos; se encontró que aproximadamente 1/100 niños son diagnosticados con trastorno del espectro autista.<sup>7</sup>

Un estudio realizado en Suecia reporta que la heredabilidad del TEA y el trastorno autista se estiman en 50%, aproximadamente. Estos hallazgos indican la necesidad del asesoramiento de familias con niños afectados.<sup>8</sup>

Con respecto a la edad de los padres, un metaanálisis concluye que la edad paterna es mayor de 50 años y la edad materna es mayor de 40 años, con mayor riesgo de autismo en 18 y 21%, respectivamente.<sup>9</sup> Dos estudios incluidos en el metaanálisis indicaron que la edad avanzada de los abuelos también se asoció con mayor riesgo de autismo, lo que sugiere que el riesgo del autismo podría desarrollarse durante generaciones.<sup>10,11</sup> Mayores tasas de mutaciones de novo y alteraciones epigenéticas, con el aumento de la edad, son los mecanismos propuestos con más frecuencia de los efectos de la edad

paterna;<sup>12-14</sup> en cambio, sobre la edad materna hay más factores involucrados como las alteraciones genómicas.<sup>15,16</sup> Existen factores ambientales que no pueden considerarse causales, sino que pueden ser reactivos, independientes o contribuyentes para el autismo, como complicaciones perinatales y obstétricas (particularmente si se debe a hipoxia);<sup>17-19</sup> mayor exposición a factores ambientales como medicamentos (uso de valproato durante el embarazo),<sup>20</sup> contaminación,<sup>21</sup> deficiencias nutricionales,<sup>22</sup> condiciones metabólicas (diabetes gestacional y obesidad)<sup>23,24</sup> y autoinmunitarias (aumenta el riesgo en 28%, entre las que se incluyen enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes, psoriasis y artritis reumatoide).<sup>25</sup> Otras asociaciones negativas incluyen trabajo de parto prolongado, parto por cesárea o parto vaginal asistido, ruptura prematura de membranas y uso de tecnologías de reproducción asistida, entre otros factores. Los factores de riesgo ambientales podrían desencadenar el riesgo de autismo a través de varios mecanismos subyacentes complejos, como efectos genéticos y epigenéticos, inflamación y estrés oxidativo, o daño hipóxico e isquémico.<sup>26</sup>

De los pacientes, 6.6% tenían algún familiar afectado con TEA y 9.0% un hermano. Estas cifras son similares a las probabilidades reportadas en la literatura mundial.<sup>27</sup> Se encontró asociación con casos de fragilidad del cromosoma X, síndrome de Angelman, del 22q11 y cromosoma 22 en anillo; dado que la asociación con un síndrome genético o un error innato del metabolismo fue baja, el único paraclínico obligatorio para el TEA sería determinar fragilidad de cromosoma X o alteraciones en gen MECP2, sólo si la presentación clínica lo amerita, tal como lo sugiere la literatura actual.<sup>28</sup>

### Diagnóstico

Criterios diagnósticos de TEA, según el DSM 5\*.

1. Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, manifiestas por lo siguiente, actualmente o por los antecedentes:
  - a. Deficiencias en la reciprocidad socioemocional.
  - b. Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social.
  - c. Deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones sociales.
2. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan

en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes:

- a. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos.
  - b. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal.
  - c. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés.
  - d. Hiper o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno.
3. Los síntomas han de estar presentes en las primeras fases del periodo de desarrollo.
  4. Los síntomas causan un deterioro significativo clínicamente en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual.
  5. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual o por el retraso global del desarrollo.
- Si hay comorbilidad con discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.

Surgen discrepancias en la distribución de las categorizaciones de gravedad a través del funcionamiento adaptativo y cognitivo, y la sintomatología del autismo;<sup>29</sup> estos hallazgos ilustran que no está claro cómo las personas con niveles mixtos de deterioro, en los dominios de síntomas cognitivos, adaptativos y específicos del autismo, se clasificarían en términos del «nivel de apoyo» del DSM-5, utilizando las medidas existentes de gravedad relacionadas con el espectro autista. Se justifica un mayor estudio de cómo esas designaciones pueden cambiar con el desarrollo.<sup>30</sup>

La edad promedio de diagnóstico es de cuatro a cinco años de edad,<sup>31</sup> aunque los padres comentan que las primeras preocupaciones que comentan a los profesionales de la salud suceden alrededor de los dos años.<sup>32</sup>

Existe una cantidad de entrevistas diagnósticas estructuradas y evaluaciones observacionales para el autismo, pero sólo un número limitado ha sido probado rigurosamente para determinar la precisión diagnóstica en relación con el estándar de oro del juicio clínico experto.

Aunque estas entrevistas y evaluaciones tienen una sensibilidad, especificidad y confiabilidad razonablemente sólidas,<sup>33</sup> y se usan ampliamente en algunos servicios en las comunidades,<sup>34</sup> también existen desafíos para la adopción generalizada de los mejores instrumentos validados: el diagnóstico del autismo. Entrevista-revisada (ADI-R)<sup>35</sup> y Programa de Observación de Diagnóstico de Autismo-2da edición (ADOS-2). Estos desafíos incluyen el costo de los

\* La gravedad se clasifica en niveles y se basa en el deterioro de la comunicación social, y en patrones de comportamiento restringidos y repetitivos. Nivel 1: requiere apoyo. Nivel 2: requiere apoyo sustancial. Nivel 3: requiere apoyo muy sustancial.<sup>1</sup>

instrumentos y la capacitación, el tiempo requerido para completarlos y la necesidad de una capacitación sustancial para usarlos de manera confiable.<sup>36</sup> Aunque antes se creía que el juicio clínico experto era más fiable que la confianza en las puntuaciones de los instrumentos para el diagnóstico del autismo,<sup>37</sup> la evidencia más reciente sugiere que esto puede no ser cierto, al menos en los niños pequeños y en edad preescolar.<sup>38</sup>

### Comorbilidades

La caracterización de la heterogeneidad de los TEA se complica aún más por la aparición de comorbilidades. Un estudio reciente describió las comorbilidades de > 14,000 participantes con TEA y destacó la carga de la comorbilidad en múltiples sistemas de atención médica. Las psicopatologías comórbidas significativamente sobrerrepresentadas en los TEA incluyen ansiedad,<sup>39</sup> depresión,<sup>40</sup> trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)<sup>41</sup> y discapacidad intelectual;<sup>42,43</sup> y las comorbilidades médicas incluyen convulsiones,<sup>44</sup> dificultades para dormir,<sup>45</sup> trastornos gastrointestinales,<sup>46</sup> disfunción mitocondrial<sup>47</sup> y anomalías del sistema inmunitario.<sup>48</sup>

Es probable que la presencia de una o más de estas comorbilidades se asocie con síntomas más graves relacionados con el autismo. Por ejemplo, entre 11 y 39% de las personas con TEA también tienen epilepsia, y es más probable que estas personas tengan deficiencias sociales graves que las personas diagnosticadas sólo con TEA.<sup>49</sup> La alteración del sueño se presenta en 50 a 80% de los niños con TEA y se correlaciona con conductas problemáticas durante el día.<sup>50,51</sup> Además, los problemas del sueño exacerban la gravedad de los síntomas centrales del TEA<sup>52,53</sup> y la alteración del sueño se asocia con una desregulación del comportamiento en niños con TEA.<sup>54</sup> Los comportamientos aberrantes se correlacionan con problemas gastrointestinales en niños pequeños con TEA,<sup>55</sup> y los marcadores de disfunción mitocondrial se correlacionan significativamente con la gravedad del autismo.<sup>56</sup> El papel de las anomalías del sistema inmunitario en los TEA es un foco importante de investigación en curso. La inmunidad alterada que implica citocinas, inmunoglobulinas, inflamación, activación celular y autoinmunidad se ha implicado en los TEA.<sup>57</sup> Además, los niveles alterados de citocinas se han asociado con la gravedad de las alteraciones del comportamiento.<sup>58-61</sup> Existe una caracterización limitada de estas asociaciones entre las comorbilidades en general y la gravedad de los síntomas relacionados con el autismo, debido a la naturaleza compleja de estas relaciones. Por ejemplo, se ha propuesto que la caracterización precisa del papel del sistema inmunitario en la biología del autismo requiere una comprensión de si estas relaciones subyacen a la fisiopatología de los TEA de forma causal, si crean vul-

nerabilidades a otros factores causales, como los patógenos, o si un tercer factor subyace a la patología del TEA y la respuesta inmune aberrante en el TEA.<sup>62</sup>

Estudios han evidenciado la baja prevalencia de anomalías en las neuroimágenes en pacientes con TEA y asimetrías no significativas que pueden estar en pacientes sanos.<sup>63</sup>

### Tratamiento

Las intervenciones conductuales realizadas en etapas tempranas de la vida, utilizando un formato de intervención intensiva, se consideran el tratamiento estándar de oro actual para los síntomas conductuales asociados con los TEA.<sup>64</sup> Sin embargo, los estudios metodológicamente débiles con pocos participantes y seguimientos a corto plazo son comunes en este campo.<sup>65,66</sup> Además, las intervenciones conductuales intensivas tempranas son costosas de implementar y requieren muchos recursos para ejecutarse de manera efectiva, lo que las hace inaccesibles para muchos niños con TEA y sus familias. Alternativamente, sólo dos productos farmacéuticos están aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU (FDA, por sus siglas en inglés), risperidona y aripiprazol, para el tratamiento de los síntomas asociados con el TEA. La risperidona, un antipsicótico para adultos, fue aprobada en 2006 para el tratamiento sintomático de la irritabilidad, incluida la agresión, las autolesiones deliberadas y las rabietas, en niños y adolescentes autistas. Se descubrió que la risperidona, que actúa bloqueando los receptores del cerebro para la dopamina y la serotonina, es segura y eficaz para el tratamiento a corto plazo, y se observaron mejoras en el comportamiento estereotípico y la hiperactividad.<sup>67</sup> Sin embargo, se asocian efectos secundarios significativos con el uso de risperidona, incluido el aumento de peso por aumento del apetito, somnolencia y niveles elevados de la hormona prolactina, que es producida por la glándula pituitaria y que puede tener un efecto feminizante tanto en mujeres como en hombres.<sup>68</sup> La frecuencia de los efectos secundarios parece estar relacionada con la dosis<sup>69</sup> y, aunque el aumento de peso es frecuente, la somnolencia influye de forma más significativa en la interrupción del tratamiento.<sup>70</sup> En 2009, tras la evaluación de la eficacia y la seguridad a corto plazo, la FDA también aprobó el aripiprazol, un antipsicótico atípico de tercera generación, para el tratamiento de la irritabilidad asociada con los TEA en niños y adolescentes.<sup>71,72</sup> Los eventos adversos incluyen sedación, fatiga, vómitos, aumento del apetito, somnolencia y temblores,<sup>73</sup> y la interrupción suele deberse a la agresión y al aumento de peso.<sup>74</sup> El aripiprazol es conocido como un estabilizador del sistema de dopamina y es menos probable que eleve los niveles de prolactina sérica e induzca síntomas extrapiramidales que la risperidona.

La evidencia señala que aún no existen tratamientos farmacológicos convencionales ni terapias alternativas que sean curativas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de serie de casos de pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro autista.

Se recabaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro autista de la base de datos de pacientes atendidos en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica en medio privado, de dos consultorios en el Estado de México, los cuales contaban con evaluaciones estandarizadas para el trastorno del espectro autista (ADOS-2, ADI-R y Cociente de desarrollo), en el periodo comprendido entre el 1 junio de 2018 a 1 junio de 2022, al procurar la confidencialidad y uso adecuado de los datos personales.

La base de datos se crea a partir de información recabada de las historias clínicas, al obtener datos demográficos, antecedentes familiares, historia perinatal, antecedentes patológicos personales, grado de autismo al momento del diagnóstico (en área de la comunicación social y conductas repetitivas y restringidas), antecedente de regresión del desarrollo, comorbilidad médica y psiquiátrica, asociación con déficit en el lenguaje, perfil de cociente de desarrollo valorado a través del Inventario de Desarrollo Battelle 2da edición (BDI-2), el cual evalúa habilidades e hitos del desarrollo con el objetivo de determinar el nivel de desarrollo de diferentes áreas en función de la edad cronológica; en los mayores de seis años se evaluó el rendimiento intelectual general con la escala Wechsler de Inteligencia para niños (WISC-IV); resultados de estudios paraclínicos como potenciales auditivos evocados de tallo, electroencefalograma, estudios de imagen (TAC de cráneo y/o resonancia de cráneo), así como uso de medicamentos y terapias implementadas previas al diagnóstico.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con TEA que acudieron a consulta en el periodo del 1 junio de 2018 a 1 junio de 2022, y que contaban con el diagnóstico clínico basado en criterios de DSM V y evaluaciones estandarizadas (ADOS-2 y ADI-R), así como evaluación del cociente de desarrollo valorado a través del Inventario de Desarrollo Battelle 2da edición (BDI-2) en los menores de cinco años, y en los mayores con la escala Wechsler de Inteligencia para Niños (WISC-IV).

Los criterios de exclusión fueron pacientes con evaluaciones estandarizadas incompletas o que contaran sólo con sospecha clínica del diagnóstico.

Los datos se recolectaron en una hoja diseñada para tal fin. Para el proceso estadístico se utilizó el programa Excel. Se realizó estadística descriptiva con base en la frecuencia, porcentajes y se utilizaron

medidas de tendencia central (media, moda y mediana).

El estudio se realizó bajo los valores bioéticos de la confidencialidad, justicia beneficencia no maleficencia.

## RESULTADOS

Se obtuvo una población total de 98 pacientes (N = 98), de los cuales 11.2% fueron de sexo femenino y 88.7% de sexo masculino; en un rango de edades mínima de dos años y edad máxima de 15 años, se observan una media y una moda de cuatro años de edad al momento del diagnóstico.

En cuanto a antecedentes familiares, la media de edad de la madre al momento de la gestación fue de 29.2 años, con un rango de 19 a 41 años y una moda de 31 años, y la del padre de 32.3 años con un rango de edad de 19 a 60 años y una moda de 32 años.

De los pacientes, 34.6% tenía un familiar con algún trastorno del neurodesarrollo, 19.3% con epilepsia, 12.2% con algún padecimiento psiquiátrico y 33% sin antecedentes heredo-familiares.

De los pacientes, 38.7% tenían antecedentes de riesgo neurológico perinatal, de estos pacientes 26.3% con antecedente de amenaza de aborto, 36.8% con amenaza de parto prematuro, en 34.3% la madre curso con preeclampsia y 14.2% curso con sufrimiento fetal. Tres por ciento de los pacientes tuvo antecedente de fecundación in vitro. Nace con edad gestacional de término 90.8% y sólo 9.1% con edad pretérmino. La vía de nacimiento en 84.6% fue cesárea, 13.2% parto eutócico y 2% parto distócico. El Apgar a los cinco minutos fue mayor a seis en 98.9% de los pacientes.

Se presentó regresión en el neurodesarrollo en el 25.5% de los casos.

Con base en los criterios clínicos de DSM-V, con las pruebas estandarizadas para la evaluación del TEA y el grado de autismo con el que se clasificó a los pacientes, se obtienen los siguientes datos: Dificultades en el área de comunicación social que requiere apoyo 47.9% en grado dos (moderado), 39.7% en grado tres (severo) y 12.2% en grado uno (leve) (*Figura 1*).

Dificultades en el área de conducta repetitiva y restringida que requieren apoyo, 55.1% en grado dos (moderado), 31.6% en grado tres (severo) y 13.2% en grado uno (leve).

De los pacientes, 69.3% presenta deficiencia en el lenguaje y 30.6% sin deficiencias de lenguaje; 85.7% de los pacientes no presenta comorbilidad psiquiátrica, de 14.2%; de los pacientes con comorbilidad psiquiátrica 35.7% cursa con trastorno de ansiedad y 28.5% trastorno obsesivo compulsivo; 78.5% de los pacientes se encontraban libres de afectación médica y 19.3% cursaban con epilepsia como comorbilidad médica asociada.

Al considerar la evaluación del desarrollo evaluada, a través del Inventario de Desarrollo Battelle 2da edi-

ción (BDI-2), se obtienen los siguientes datos: la media del cociente de desarrollo total fue de 59.2, con un rango de 46 a 83 y una moda de 55. El coeficiente intelectual (CI) adaptativo con una media 68.1, y rangos de 55 a 93; CI personal social con una media de 67.8 y un rango de 55 a 70; el cociente de comunicación con una media de 57.4 y rango de 55 a 79; cociente motor con una media de 74.1 y un rango de 55 a 102; y cociente cognitivo con una media de 64.6 y un rango de 55 a 102.

Al evaluarlos por grupo etarios en el grupo de dos a tres años, el cociente total de desarrollo se considera en un rango de 50-83 con un promedio de 62.5; en área adaptativo el rango es de 55-93 con un promedio 69.3; en área personal social el rango observado es de 55-88 con un promedio de 67.9; en área motora el rango fue de 55-102 con un promedio de 80.1; en área de comunicación el rango es de 55-79 con un promedio de 57.2; y en área cognitiva el rango fue de 57-102 con un promedio de 67.8 (Figura 2).

En el grupo de cuatro a seis años el cociente total de desarrollo se considera en un rango de 46-78 con un promedio de 52.2; en área adaptativa el rango es de 55-87 con un promedio 65.4; en área personal social el rango observado es de 55-94 con un promedio de 66.1; en área motora el rango fue de 55-98 con un promedio de 66.7; en área de comunicación el rango es de 55-78 con un promedio de 57.1; y en área cognitiva el rango fue de 55-96 con un promedio de 60.7.

En relación a la escala de escala Wechsler de Inteligencia para Niños (WISC-IV), seis pacientes de nuestra serie cuentan con esta evaluación, cuatro con una escala de inteligencia en rangos normales, un pa-

ciente con escala en rango de inteligencia límite y un paciente con escala de inteligencia total en rango de déficit cognitivo moderado.

Los potenciales auditivos evocados de tallo se realizaron en 50% de los pacientes y fueron reportados normales. El electroencefalograma fue reportado normal en 25.5% de los pacientes, 24.4% fue reportado con disfunciones y 23.4% se reportó con actividad epiléptica.

El cincuenta por ciento de los pacientes cuenta con estudio de imagen como tomografía de cráneo, resonancia magnética de cráneo o ambas, que es normal en 43% reportada normal y en 7% con alguna alteración.

## DISCUSIÓN

Los trastornos del espectro autista son un grupo de trastornos del neurodesarrollo de origen neurobiológico que presentan afectación en la esfera de la comunicación social y de los comportamientos e intereses; factores genéticos, epigenéticos y ambientales se han implicado en su etiología.<sup>1</sup> En este artículo se han descrito las principales características encontradas en pacientes de consulta externa de neurología pediátrica en un medio privado del Estado de México, como los datos sociodemográficos, antecedentes familiares, factores de riesgo, comorbilidad, clasificación del grado de autismo y cociente del desarrollo, así como la presencia de estudios paraclínicos e intervenciones tempranas; con esto estamos describiendo el perfil clínico de nuestra población, al observar que la mayoría de los datos corresponde con lo reportado en la literatura médica.<sup>2</sup>

Es común que la preocupación familiar o la sospecha de un problema del desarrollo haya aparecido mucho antes, el intervalo de edad a partir del cual los padres recuerdan haberse preocupado seriamente por el desarrollo de su hijo se sitúa en los 15-18 meses.<sup>3</sup>

Se observa una mayor prevalencia en el sexo masculino, 4.3 veces más frecuente que en el sexo femenino,<sup>4</sup> en esta serie de casos la proporción encontrada fue de ocho niños afectados por cada niña afectada. La prevalencia del trastorno reportada, en marzo 2020, por los centros para el control y la prevención de enfermedades de Estados Unidos (CDC) es de uno de cada 54 niños,<sup>5</sup> y en México está reportada de uno por cada 115 niños, en el 2016.<sup>6</sup>

El rango de edad al momento del diagnóstico fue de dos a 15 años, al encontrar que la edad promedio de diagnóstico es alrededor de los cuatro años, en la literatura se informa que la confirmación del diagnóstico se suele realizar entre los tres y los seis años de edad, y que las cifras varían en función de la zona geográfica (zona rural o urbano) y del entorno sociocultural.<sup>5</sup> El estudio del Baby Siblings Research Consortium encontró, en hermanos de niños con autismo, que 63% de los niños diagnosticados a

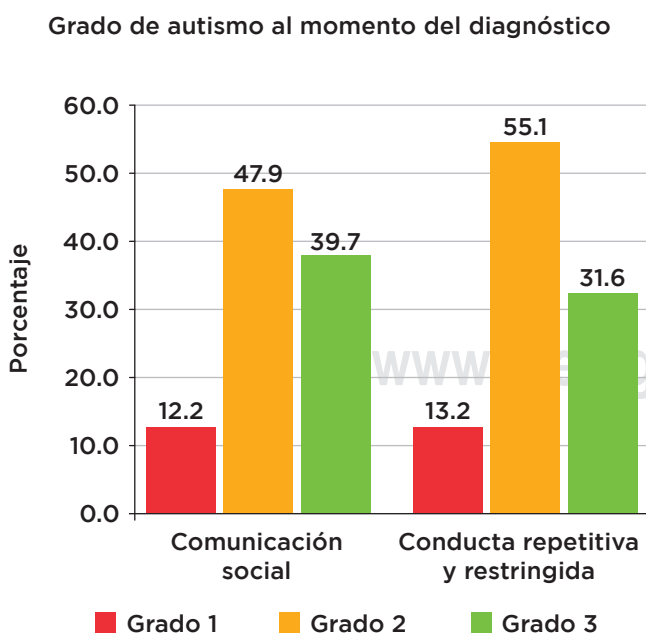


Figura 1: Grado de autismo al momento del diagnóstico.

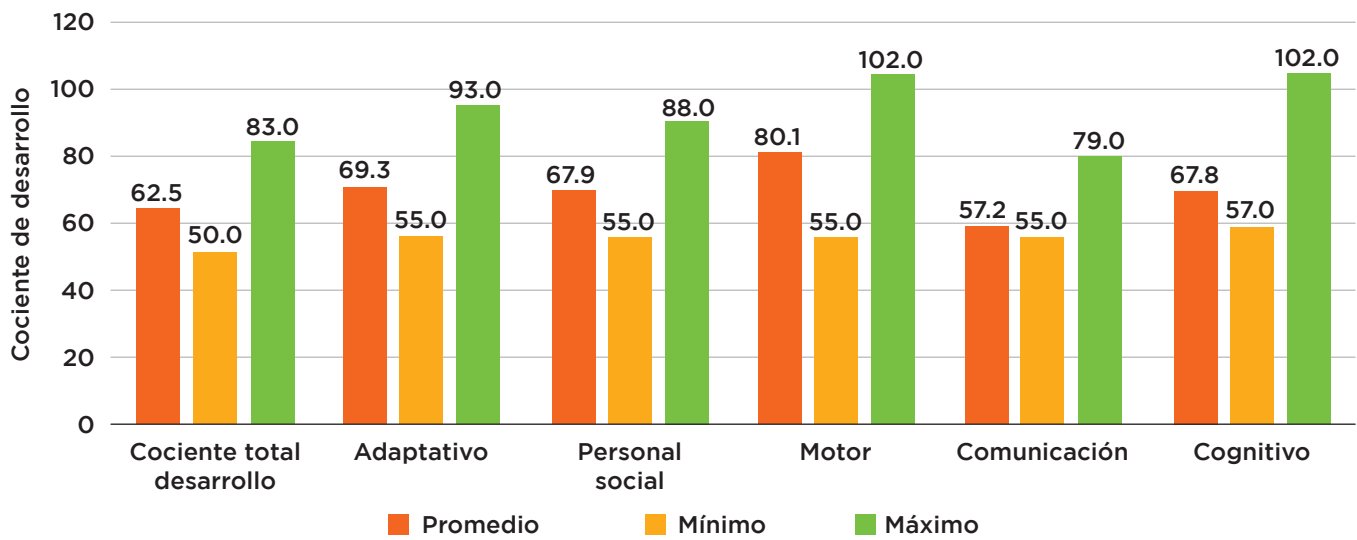


Figura 2: Cociente de desarrollo Battelle 2, en edad de dos a tres años.

los 36 meses no lo fueron a los 18 meses, y 41% no lo fueron a los 24 meses. Existe, por tanto, un retraso en el diagnóstico que genera problemas importantes, entre los cuales se suele citar la demora de la intervención terapéutica. Por esto se debe incentivar la educación que se provee al personal de salud de primer contacto, para captar paciente con síntomas de alarma tan temprano como los del primer año de vida. En nuestro estudio se tiene registro de que en 50% de los pacientes ya habían recibido algún tipo de intervención terapéutica, aun sin haber realizado abordaje diagnóstico, como terapia de lenguaje, estimulación temprana o tratamiento farmacológico, de estos 12.2% recibió terapia de lenguaje ante el retraso en su adquisición, lo que nos confirma que ya se habían percibido o detectado desviaciones en el neurodesarrollo y no se había considerado el trastorno del espectro autista, situación que genera atraso en las intervenciones específicas y de beneficio para el paciente.<sup>3</sup>

A la par de esto, los esfuerzos destinados a disminuir la edad de diagnóstico han promovido el diseño de diversas pruebas de cribado y test de confirmación diagnóstica, que permiten obtener un diagnóstico fiable para la mayor parte de los pacientes con TEA alrededor de los 18 meses, y ha sido posible obtener el diagnóstico alrededor de los 14 meses, debido a signos tempranos detectados en el primer año; un dato interesante es que, en la investigación y análisis de los datos tempranos, se detecta un curso regresivo en el neurodesarrollo, en el cual después de un periodo de uno a dos años de desarrollo aparentemente normal, se observan síntomas relacionados con la pérdida de habilidades sociocomunicativas, así como reducción del interés y la motivación social, lo que se reporta en 15.6-27% de los niños entre

los 19 a 21 meses. En nuestro estudio reportamos frecuencia de regresión en el desarrollo neurológico en 25.5% de los pacientes, lo cual es similar a lo reportado en la literatura.<sup>7</sup>

Un incremento de la edad paterna o materna, al momento de la concepción, se ha relacionado claramente con un incremento de riesgo de alteraciones cromosómicas.<sup>8-11</sup> El uso de fármacos, factores ambientales, inmunológicos u otros que alteren el ambiente uterino o el ambiente temprano postnatal se han relacionado con cambios epigenéticos que afectan a la expresión genética. En nuestro estudio la edad materna promedio fue de 29.2 años con un rango de 19 a 41 años, y la edad paterna promedio fue de 32.3 años con un rango de edad mínima de 19 años y edad máxima de 60 años; además encontramos una edad materna y paterna con una moda de 31 y 32 años, respectivamente; lo cual en nuestra serie de casos no se asoció a edades paternas avanzadas.

En la etiología del autismo se sabe que existe una importante influencia genética, pero de gran diversidad; en algunos casos, una alteración de un gen podría ser suficiente para causarlo, pero en otros casos serían necesarios más de 1,000 genes.<sup>12-16</sup> Diferentes mecanismos genéticos podrían operar en el autismo, en nuestra serie de casos no fue posible la realización del panel genético en todos los casos, debido a situaciones económicas de las familias; sólo en 5% de los pacientes se realizó un estudio genético y en dos pacientes se reportaron alteraciones, uno con variante en el gen KCNQ5 localizado en el brazo largo del cromosoma seis en la región 6q13, y otro con afectación en la región del cromosoma 5q13.3-q14.2.

Otros factores ambientales asociados, que se observaron en nuestra serie de casos, fueron que 38.7% de los pacientes tenían antecedentes de riesgo neu-

rológico perinatal y 3% un antecedente de fertilización in vitro, pero ninguna de ellos con una cifra significativa que implicara causalidad.<sup>17</sup>

Estudios recientes sugieren una prevalencia más alta de síntomas de TEA en recién nacidos pretérmino (RNPT) o con bajo peso al nacer (BPN).<sup>18,19</sup> Aún resulta difícil determinar la prevalencia de TEA en esta población por resultados variables (4-41%). Los estudios que utilizan herramientas específicas para TEA estiman prevalencias de 1.8-8% en niños con edad gestacional menor (26-28 semanas o < 1.000 g al nacer), y de 1-5% en niños con bajo peso al nacer; en nuestra serie de casos se observa que 9.1% se reporta con una edad pretérmino al nacer, esto es similar a lo reportado en la literatura. La vía de nacimiento predominante fue por cesárea en 84.6%, el Apgar con bajo puntaje se ha asociado también como un factor ambiental; en nuestra serie de casos 98.9% tenía reportado un Apgar mayor a seis a los cinco minutos, por lo que no encontramos una asociación de riesgo.

El autismo al tener una base genética y altamente heredable, es por tal más frecuente de presentarse si hay familiares con TEA u otro trastorno del neurodesarrollo; entre hermanos la probabilidad de recurrencia se estima en 10%, entre los gemelos idénticos en 80%;<sup>28</sup> en nuestra serie de casos se encontró que 34.6% de los pacientes tenían algún familiar con un trastorno del neurodesarrollo sin predominio de alguno en específico, lo cual concuerda con el riesgo genético de los trastornos del neurodesarrollo.

No se observa correlación entre los hallazgos anormales, en las imágenes de resonancia magnética cerebral o tomografía axial computarizada de cráneo, y la aparición de TEA;<sup>63</sup> de los pacientes incluidos en esta serie de casos, 50% contaba con algún tipo de estudio de imagen (resonancia de cráneo o tomografía de cráneo) que fue normal en 43% de los casos y en 7% se encontraron alteraciones referidas, como atrofia cortical, leucomalacia periventricular o ventriculomegalia; en general existe una baja evidencia de prevalencia de anomalías en las neuroimágenes convencionales en pacientes con TEA.

Los TEA están asociados con alta frecuencia a alteraciones EEG epileptiformes (prevalencia: 6-83%) y epilepsia (prevalencia: 0-46%). Gran número de trabajos describen cambios en la actividad EEG basal o alteraciones EEG epileptiformes interictales en los pacientes con TEA. Es importante destacar que estas alteraciones pueden aparecer en individuos con y sin crisis epilépticas, y pueden considerarse signos de disfunción cerebral. En nuestra serie de casos se reporta un estudio electroencefalográfico con parámetros normales en 25.5% de los pacientes y en 47.8% con alteraciones referidas, como actividad epileptiforme interictal y otras disfunciones; sin embargo, no se ha encontrado un patrón estable de alteración de las diferentes frecuencias que componen el electroen-

cefalograma en los pacientes, debido a la propia heterogeneidad del autismo, y adicionalmente se reporta epilepsia como comorbilidad en 19.3% de nuestra serie de casos.

El principal rasgo del autismo es la dificultad para la comunicación, tanto la verbal como la no verbal, que suele concretarse bien en un retraso en el patrón secuencial del desarrollo del habla o bien en la pragmática del lenguaje. Uno de los aspectos asociados a una variedad clínica es si existe o no un trastorno del lenguaje expresivo. El DSM-5 ha excluido del diagnóstico de TEA la existencia de alteraciones expresivas del lenguaje que se diagnostican adicionalmente al cuadro clínico de TEA, en nuestro estudio encontramos que 69.3% de los pacientes presentan deficiencia en el lenguaje.

Otras comorbilidades frecuentemente asociadas al TEA son el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos de conducta, así como la comorbilidad con trastornos de ansiedad y depresión en la adolescencia es más normal que excepcional;<sup>39-45</sup> en nuestra serie de encontramos 14.2% de casos con comorbilidad psiquiátrica, donde predominaba el trastorno de ansiedad, y en segundo lugar el trastorno obsesivo compulsivo; la discapacidad cognitiva (CI menor a 70) se asocia al TEA con cifras de 21.5-70%, en nuestra serie de casos sólo se encontró un paciente con esta afectación. Las comorbilidades psiquiátricas y neurológicas son más prevalentes y severas en el sexo femenino.

Un gran número de investigaciones actuales recalcan el mayor riesgo al que se exponen los individuos diagnosticados con TEA de sufrir desregulaciones inmunológicas, alergias, sensibilidades alimenticias, una gama de trastornos gastrointestinales, estrés oxidativo excesivo, disfunción metabólica y mitocondrial, perturbaciones autónomas, actividad convulsiva subclínica y epilepsia franca; además se ha demostrado que una intensidad de muchas de estas condiciones coincide con una intensidad de los síntomas de TEA.<sup>46-48</sup> En nuestro estudio se reconoce que 21.5% de los pacientes refirieron alguna comorbilidad médica sin predominio de una en específico. Sin embargo, es importante recalcar que estas comorbilidades además podrían ser más difíciles de reconocer, en parte, debido a deficiencias en la comunicación y, a veces, por presentarse una sintomatología ambigua, por lo que se debe considerar la presencia de comorbilidad médica e investigar para prevenir desvíos en el diagnóstico.

La evaluación del desarrollo psicomotor infantil permite observar los cambios que se dan desde el nacimiento hasta la niñez. En nuestro grupo de pacientes para la valoración del nivel de desarrollo global y de cada una de las áreas específicas, se utilizó el Inventario de Desarrollo Battelle 2ª edición (BDI-2), este instrumento evalúa cinco áreas de habilidades o hitos del desarrollo: área adaptativa, área personal social, área comunicativa, área motora y



área cognitiva ya que en el trastorno del espectro autista, además de presentarse dificultades en la comunicación y las conductas repetitivas y estereotipadas, se puede tener retraso en la adquisición de otros hitos del desarrollo, por lo que deben ser evaluados y tratados.

El área adaptativa se refiere a las habilidades que el niño utiliza para enfrentarse a las demandas que su contexto le exige, lo que le permite ser cada vez más autónomo y cubrir sus necesidades sin intervención del adulto; el área personal-social se compone de las habilidades que permiten al niño involucrarse en una interacción social significativa, así como desarrollar su autoconcepto y el sentido de su rol social; el área comunicativa hace referencia a la capacidad de recibir y transmitir información a través del lenguaje verbal y de comunicaciones no verbales; el área motriz hace referencia a la capacidad del niño para controlar sus movimientos a través de habilidades de locomoción, control y coordinación motriz; y el área cognitiva evalúa el desarrollo de habilidades cognitivas, como son la atención, la percepción, la memoria, el razonamiento y la formación de conceptos.

El cociente de desarrollo total es una puntuación que se obtiene tomando en conjunto el nivel de desarrollo de las cinco áreas ya descritas, y nos informa sobre el nivel global de desarrollo.

Uno de los propósitos fundamentales con el que se creó la prueba fue el de poder proporcionar información sobre los puntos fuertes y débiles en diversas áreas del desarrollo del niño, para facilitar la elaboración de programas de intervención individualizados y, en el caso de paciente con TEA, sumar estas intervenciones a las sugeridas para el propio trastorno.

En el grupo de pacientes con TEA se observa que existe un comportamiento diferencial, en las diferentes áreas se obtienen cocientes de desarrollo, más bajos en área de comunicación y más altos en el área de motricidad gruesa y área adaptativa. Por esto la evaluación del cociente de desarrollo ayuda a identificar de forma precoz las posibles discrepancias de este proceso evolutivo, lo que facilita orientar correctamente acciones en la promoción para el adecuado desarrollo psicomotor infantil.

En nuestra serie los casos que cuentan con evaluación de cociente de desarrollo fueron clasificados en dos grupos, los preescolares y lo de edad escolar, para realizar un análisis del cociente de desarrollo; esto en consideración de que el propio TEA tiene síntomas evolutivos y se observa que pueden mostrar síntomas muy precoces, presentes antes del año de edad, son poco específicos y sugieren una disfunción inespecífica del sistema nervioso, común a otros trastornos del neurodesarrollo que comparten aspectos genéticos y neurobiológicos.

En el grupo de dos a tres años encontramos un cociente de desarrollo total con un rango de 50 a 83,

y en el grupo de cuatro a seis años el rango fue de 46 a 78, similar en ambos grupos.

En área adaptativa, el rango fue de 55 a 93, al estar la moda en rango de 61 a 70 en el grupo de dos a tres años, y en el grupo de cuatro a seis años el rango es de 55 a 87 y la moda en el rango de 61 a 70, se encontró similitud en ambos grupos.

En área personal social, el grupo de dos a tres años tiene un rango de 55 a 88 con una moda en el rango de 61 a 70; en el grupo de cuatro a seis años el rango es de 55 a 94 con una moda en el rango de 61 a 70.

En área de comunicación, el grupo de edad de dos a tres años tiene un rango reportado de 55 a 79, con una moda de 51 a 60; y en el grupo de cuatro a seis años el rango reportado es de 55 a 78 con una moda de 51 a 60.

En área motora, el grupo de edad de dos a tres años tiene un rango reportado de 55 a 102 con una moda de 71 a 80; en el grupo de cuatro a seis años el rango es de 55 a 98 con una moda de 51 a 60.

En área cognitiva, el grupo de edad de dos a tres años tiene un rango reportado de 57 a 102 con una moda de 61-70; en el grupo de cuatro a seis años el rango observado es de 55 a 96 con una moda de 51 a 60.

Finalmente, observamos que en ambos grupos de edad los puntajes del cociente de desarrollo son similares, al observar un puntaje promedio más bajo en el área de comunicación y un puntaje más alto en el área motora; sin embargo, los puntajes en todas las áreas evaluadas son bajos.

## CONCLUSIONES

El TEA está vinculado a influencias genéticas, ambientales y epigenéticas.

La evaluación diagnóstica deben cubrir todos los aspectos que modifican la presentación clínica, incluyendo todas las habilidades del neurodesarrollo.

En etapas tempranas, como podrían ser menores de un año, ya se puede observar sintomatología poco específica; sin embargo, debe ser considerada e iniciar intervención temprana.

Se debe considerar que el TEA puede presentar una amplia gama de comorbilidades médicas y/o psiquiátricas.

La clínica del paciente sigue siendo la principal forma de diagnosticar, por lo que se debe sensibilizar mayormente al personal de salud de primer contacto acerca de los signos de alarma tempranos.

Este estudio descriptivo sobre TEA, con sus hallazgos, permite disponibilidad de información que servirá como base para posteriores estudios analíticos.

## REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Autism Spectrum Disorder*. 5th ed. Washington, D.C.

2. Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A. Autism from 2 to 9 years of age. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 (6): 694-701.
3. Szatmari P, Chawarska K, Dawson G et al. Prospective longitudinal studies of infant siblings of children with autism: lessons learned and future directions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016; 55 (3): 179-187.
4. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 56 (6): 466-474.
5. Christensen DL, Braun KVN, Baio J et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2018; 65 (13): 1-23.
6. Fombonne E, Marcin C, Manero AC et al. Prevalence of autism spectrum disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *J Autism Dev Disord*. 2016; 46 (5): 1669-1685.
7. Rogers SJ. Developmental regression in autism spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004; 10 (2): 139-143.
8. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA*. 2014; 311 (17): 1770-1777.
9. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 135 (1): 29-41.
10. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A et al. Autism risk across generations: a population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70 (5): 516-521.
11. Golding J, Steer C, Pembrey M. Parental and grandparental ages in the autistic spectrum disorders: a birth cohort study. *PLoS ONE*. 2010; 5: e9939.
12. Neale BM, Kou Y, Liu L et al. Patterns and rates of exonic *de novo* mutations in autism spectrum disorders. *Nature*. 2012; 485 (7397): 242-245.
13. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012; 485 (7397): 237-241.
14. Flanagan JM, Pependikyte V, Pozdniakovaite N et al. Intra- and interindividual epigenetic variation in human germ cells. *Am J Hum Genet*. 2006; 79 (1): 67-84.
15. Ginsburg C, Fokstuen S, Schinzel A. The contribution of uniparental disomy to congenital development defects in children born to mothers at advanced childbearing age. *Am J Med Genet*. 2000; 95: 454-460.
16. Kaytor MD, Burreight EN, Duvick LA, Zoghbi HY, Orr HT. Increased trinucleotide repeat instability with advanced maternal age. *Hum Mol Genet*. 1997; 6: 2135-2139.
17. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA*. 1992; 268: 886-890.
18. Abel KM, Dalman C, Svensson AC et al. Deviance in fetal growth and risk of autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry*. 2013; 170: 391-398.
19. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics*. 2009; 124: e817-e825.
20. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*. 2013; 346: f2059.
21. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70: 71-77.
22. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 80-89.
23. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012; 129: e1121-1128.
24. Xiang AH, Wang X, Martinez MP et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA*. 2015; 313 (4): 1425-1434.
25. Wu S, Ding Y, Wu F et al. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 55: 322-332.
26. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017; 8: 13.
27. Schaefer G, Mendelsohn N. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med*. 2013; 15: 399-407.
28. Toriello V. Approach to the genetic evaluation of the child with autism. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59 (1): 113-128.
29. Weitlauf AS, Gotham KO, Vehorn AC, Warren ZE. Brief Report: DSM-5 "Levels of Support:" a comment on discrepant conceptualizations of severity in ASD. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44: 471-476.
30. Bolte S, de Schipper E, Robison JE et al. Classification of functioning and impairment: the development of ICF core sets for autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2014; 7: 167-172.
31. Brett D, Warnell F, McConachie H, Parr JR. Factors affecting age at ASD diagnosis in UK: no evidence that diagnosis age has decreased between 2004 and 2014. *J Autism Dev Disord*. 2016; 46: 1974-1984.
32. Zuckerman KE, Lindly OJ, Sinche BK. Parental concerns, provider response, and timeliness of autism spectrum disorder diagnosis. *J Pediatr*. 2015; 166: 1431-1439.e1.
33. Charman T, Gotham K. Measurement issues: screening and diagnostic instruments for autism spectrum disorders. lessons from research and practice. *Child Adolesc Ment Health*. 2013; 18: 52-63.
34. Ashwood KL, Buitelaar J, Murphy D, Spooren W, Charman T. European clinical network: autism spectrum disorder assessments and patient characterisation. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015; 24: 985-995.
35. Rutter M, LeCouteur A, Lord C. *Autism diagnostic interview-revised (ADI-R)*. vol. 29, Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 2003, 2003, 30.
36. Durkin MS, Elsabbagh M, Barbaro J et al. Autism screening and diagnosis in low resource settings: challenges and opportunities to enhance research and services worldwide. *Autism Res*. 2015; 8 (5): 473-476.

37. Baird G, Simonoff E, Pickles A et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*. 2006; 368 (9531): 210-215.
38. Luyster R, Gotham K, Guthrie W et al. The Autism Diagnostic Observation Schedule-toddler module: a new module of a standardized diagnostic measure for autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009; 39 (9): 1305-1320.
39. Kohane IS, McMurry A, Weber G et al. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS ONE*. 2012; 7: e33224.
40. White SW, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Psychol Rev*. 2009; 29: 216-229.
41. Magnuson KM, Constantino JN. Characterization of depression in children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2011; 32: 332-340.
42. Ghanizadeh A. Co-morbidity and factor analysis on attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder DSM-IV-derived items. *J Res Med Sci*. 2012; 17: 368-372.
43. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47: 921-929.
44. Matson JL, Shoemaker M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2009; 30: 1107-1114.
45. Tuchman R, Cuccaro M, Alessandri M. Autism and epilepsy: historical perspective. *Brain Dev*. 2010; 32: 709-718.
46. Goldman SE, Surdyka K, Cuevas R, Adkins K, Wang L, Malow BA. Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol*. 2009; 34: 560-573.
47. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133: 872-883.
48. Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012; 17: 290-314.
49. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol*. 2006; 80: 1-15.
50. Ko C, Kim N, Kim E, Song DH, Cheon KA. The effect of epilepsy on autistic symptom severity assessed by the social responsiveness scale in children with autism spectrum disorder. *Behav Brain Funct*. 2016; 12: 20.
51. Goldman SE, McGrew S, Johnson KP, Richdale AL, Clemons T, Malow BA. Sleep is associated with problem behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2011; 5: 1223-1229.
52. Sikora DM, Johnson K, Clemons T, Katz T. The relationship between sleep problems and daytime behavior in children of different ages with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012; 130: S83-S90.
53. Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SMW, Cornish KM. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodev Disord*. 2014; 6: 44.
54. Schreck KA, Mulick JA, Smith AF. Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Res Dev Disabil*. 2004; 25: 57-66.
55. Mazurek MO, Sohl K. Sleep and behavioral problems in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016; 46: 1906-1915.
56. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44: 1117-1127.
57. Goines P, Van de Water J. The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23: 111-117. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283373514.
58. Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P et al. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: a potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. *J Neuroimmunol*. 2008; 204: 149-153.
59. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 2011; 25: 40-45.
60. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah IN, Van de Water J. Associations of impaired behaviors with elevated plasma chemokines in autism spectrum disorders. *J Neuroimmunol*. 2011; 232: 196-199.
61. Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D et al. Immunological and autoimmune considerations of autism spectrum disorders. *J Autoimmun*. 2013; 44: 1-7.
62. Ousley O, Cermak T. Autism spectrum disorder: defining dimensions and subgroups. *Curr Dev Disord Rep*. 2014; 1: 20-28.
63. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK et al. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. *Brain*. 2005; 128 (Pt 1): 213-226.
64. Eldevik S, Hastings RP, Hughes JC, Jahr E, Eikeseth S, Cross S. Meta-analysis of Early Intensive Behavioral Intervention for children with autism. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2009; 38: 439-450.
65. Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS ONE*. 2008; 3: e3755.
66. Spreckley M, Boyd R. Efficacy of applied behavioral intervention in preschool children with autism for improving cognitive, language, and adaptive behavior: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2009; 154: 338-344.
67. McCracken JT, McGough J, Shah B et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002; 347: 314-321.
68. Anderson GM, Scahill L, McCracken JT et al. Effects of short-and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biol Psychiatry*. 2007; 61: 545-550.
69. Kent J, Kushner S, Ning X et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43: 1773-1783.
70. Lemmon ME, Gregas M, Jeste SS. Risperidone use in autism spectrum disorders: a retrospective review of a clinic-referred patient population. *J Child Neurol*. 2011; 26: 428-432.
71. Marcus RN, Owen R, Kamen L et al. 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; 48: 1110-1119.

72. Owen R, Sikich L, Marcus RN et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009; 124: 1533-1540.
73. Robb AS, Andersson C, Bellocchio EE et al. Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric subjects (6-17 years old): results from a pooled analysis of 2 studies. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011; 13: e1-e9.

74. Kirino E. Efficacy and safety of aripiprazole in child and adolescent patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012; 21: 361-368.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:

**Eva Bastida Mercado**

E-mail: draevabastida@gmail.com

**Ana Karina López Valencia**

E-mail: akarinalopezv11@gmail.com