



Trastorno autista. El papel del laboratorio clínico como herramienta diagnóstica

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Trastorno, espectro, autista.

Key words:

Upset, spectrum, autistic.

RESUMEN

El autismo es considerado hoy por algunos autores como una epidemia, ya que su prevalencia ha aumentado en los últimos 30 años. El estudio de este trastorno ha avanzado considerablemente; sin embargo, queda mucho por investigar, y aunque no se han descrito metabolitos relacionados con su etiología, el laboratorio clínico es importante para descartar la presencia de patologías agregadas como causa de esta entidad como la presencia de alteraciones de algunos genes identificados, presencia de síndromes, etc., lo que sin duda alguna hace que el laboratorio clínico sea una herramienta importante durante el estudio del paciente afectado.

ABSTRACT

Autism is considered today by some authors as an epidemic, since its prevalence has increased in the last 30 years. Much progress has been made in the study of this disorder; however, much remains to be investigated, and although metabolites related to its etiology have not been described, the clinical laboratory is important to rule out the presence of pathologies added as a cause of this entity such as the presence of alterations of some identified genes, the presence of syndromes, etc., which undoubtedly makes the clinical laboratory an important tool during the study of the affected patient.

INTRODUCCIÓN

El término trastorno de espectro autista (TEA) o trastorno generalizado del neurodesarrollo (TGD) define diferentes manifestaciones de desarmonía generalizada en el desarrollo de las funciones cognitivas superiores en sus tres síntomas patognomónicos: establecer contacto afectivo, comunicación efectiva y entretenerse de manera funcional, que es independiente del potencial intelectual inicial. De acuerdo con el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría [DSM]), en su última actualización (DSM-V) donde se excluye el trastorno de Asperger (*cuadros I y II*), los agrupa en los siguientes cuadros clínicos:¹⁻⁷

AUTISMO

Este término utilizado por primera vez en 1912 en un tomo del *American Journal of Insanity* por el psiquiatra suizo Paul Eugen Bleuler tiene una etimología griega «αὐτός, αὐτή, αὐτό (autós, auté, aoutó)» que significa «sí mismo, propio, uno mismo», opuesto a «otro». Es un trastorno neuro-

biológico generalizado del desarrollo y probablemente de origen prenatal que causa, como se ha mencionado previamente, severas dificultades en tres aspectos fundamentales: interacción social, comunicación verbal y no verbal y flexibilidad de intereses y de conducta, lo que indudablemente se asocia con una conducta estereotipada, intereses restringidos, dificultad en la comunicación, limitación de intereses y actividades con patrón estereotipado y repetitivo.⁸⁻¹⁴

Kanner describía el síndrome de autismo infantil con los siguientes rasgos:

1. Incapacidad de establecer relaciones con las personas.
2. Retraso en la adquisición del habla.
3. Utilización del habla, pero no para comunicar.
4. Ecolalia retardada.
5. Inversión pronominal.
6. Actividad de juego repetitiva estereotipada.
7. Insistencia obsesiva en preservar la identidad.
8. Carencia de imaginación.
9. Buena memoria.
10. Aspecto físico normal.
11. Se diagnostica en la primera infancia.¹⁵

* Coordinador Clínico de turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Responsable Sanitario del Banco de Sangre del Instituto Médico Panamericano, S.A. de C.V.

Correspondencia: José Roberto Barba Evia Calle 37 A Núm. 318, entre 24 y 26, Fraccionamiento Montealbán, 97114, Mérida, Yucatán, México. E-mail: dr_barba@hotmail.com

Recibido: 09/12/2018
 Aceptado: 20/12/2018

HISTORIA

- Siglo XVI: Johannes Mathesius, cronista de Martín Lutero, relató la historia de un muchacho de 12 años severamente autista.¹⁶
- Siglo XVII: Fray Junípero Serra ejemplifica muchos de los síntomas que se observan en personas con autismo.¹⁶
- 1887: John Langdon Down publica las observaciones de niños con retraso en el desarrollo con características autísticas.¹⁷
- 1911: Paul Eugen Bleuler, psiquiatra suizo, como se ha mencionado previamente, utiliza por primera vez el término autismo, el cual se refería a la dificultad de los esquizofrénicos para relacionarse con otras personas y su medio social.^{8,11,16-18}
- 1923: Carl Gustav Jung, psicólogo suizo, introduce los conceptos de personalidad extrovertida e introvertida.¹⁶
- 1926: La neuróloga rusa Ewa Ssucharewa publicó la primera descripción de pacientes que en la actualidad se diagnostican como síndrome de Asperger.¹⁶
- 1933: Eugene Minkowski define las conductas autistas como disruptivas.¹⁷
- 1943: Leo Kanner estudió a un grupo de 11 niños y publica el artículo titulado *Alteraciones autísticas de contacto efectivo*, acuña por primera vez el término, describe el cuadro clínico del trastorno y lo denomina

Cuadro I. Clasificación de TEA (diferencia entre DSM-IV y DSM-V).⁵

DSM-IV-TR	DSM-V
Trastornos de inicio de la infancia y la adolescencia	Trastornos del neurodesarrollo
Retraso mental	Discapacidades intelectuales
Trastornos generalizados del desarrollo	Discapacidad intelectual
Trastorno autista	Retraso global del desarrollo
Trastorno desintegrativo infantil	Discapacidad intelectual no especificada
Trastorno de Asperger	Trastorno del espectro autista
Trastorno generalizado del desarrollo no especificado	Trastorno del espectro autista

Cuadro II. Clasificación y características de los trastornos generalizados del desarrollo que se incluyen en TEA.^{4,6}

Clasificación	Características
Trastorno de Rett	Se trata de una enfermedad neurodegenerativa que afecta principalmente a pacientes pediátricas mujeres y en el caso de los varones heterocigotos resulta letal. Éste inicia después de un periodo de desarrollo normal aproximadamente a los 18 meses de edad, con signos y síntomas típicos de microcefalia lentamente progresivos, es decir, <i>pérdida progresiva de habilidades cognitivas y motoras, regresión gradual del lenguaje y pérdida de interacción social e interés por el entorno. Más tarde los movimientos intencionales de las manos son sustituidos por movimientos estereotipados que caracterizan al síndrome, así como desaceleración del crecimiento de la cabeza</i>
Trastorno desintegrativo infantil o síndrome de Heller	Es extremadamente raro. El desarrollo es normal hasta los dos años de edad. Antes de los 10 años ocurre marcada regresión de múltiples áreas del desarrollo adquiridas previamente en lenguaje, sociales, interactivas y motoras
Trastorno generalizado del desarrollo no especificado	Son los pacientes que comparten muchas características con el autismo, pero sin presentar todo el conjunto de manifestaciones de éste
Trastorno autista o síndrome de Kanner	Son los pacientes que cumplen los criterios para el trastorno autista

«autismo infantil precoz», separando esta entidad de la esquizofrenia, lo que marca el inicio del estudio científico del autismo.^{8,14,16,17,19}

- 1944: El científico austriaco, el Dr. Hans Asperger, pediatra vienés, acuña el término «psicopatía autista» para agrupar aquellos casos que presentaban menor afectación en el lenguaje y un coeficiente intelectual más eficiente.^{8,16}
- 1946: Se registra la primera publicación con el término autismo, desde entonces se han publicado más de 34,000 artículos al respecto.¹⁷
- 1952: Se elabora el DSM con la finalidad de homogeneizar la conceptualización de los trastornos mentales y unificar los criterios diagnósticos entre los profesionales. La primera versión de este manual (DSM-I) aparece en ese año como una recopilación del IDC-4 (sistema de clasificación de las enfermedades mentales de tipo orgánico promocionado por la OMS), en la cual no se incluye el autismo, a pesar de que se había identificado como una entidad específica nueve años antes.^{16,20}
- 1960: Se vincula por primera vez la etiología del autismo como una condición biológica.²¹
- 1968: Aparece el DSM-II un año después del IDC-8 (1967), el cual tampoco contemplaba al autismo como un diagnóstico específico, sino como una característica propia de la esquizofrenia infantil.^{16,20,22}
- 1970: El Dr. Jean Itard divulga el estudio realizado en el niño Víctor de Aveyron, quien fue hallado en estado salvaje en los bosques del sur de Francia. No hablaba, no pedía nada, no establecía contacto con las personas y parecía totalmente desprovisto de cualquier forma de sociabilidad.¹⁶
- 1971: Se edita *The Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, que posteriormente pasó a llamarse como se le conoce en la actualidad *The Journal of Autism and Developmental Disorders*.¹⁹
- 1976: La escritora Harlan Lane planteó por primera vez en su libro *El niño salvaje de Aveyron* la posibilidad de que Víctor fuera autista.¹⁶
- 1977: Se publican los primeros estudios que relacionan lesiones cerebrales y predisposición genética con el autismo.¹⁷
- 1980: Se publica el DSM-III, en el cual se incorpora el autismo como categoría diagnóstica específica, y se le denomina «autismo infantil», y para su diagnóstico se requiere la presencia de seis de las condiciones siguientes: inicio antes de los 30 meses, déficit generalizado de receptividad hacia las otras personas, déficit importante en el desarrollo del lenguaje, en caso de presencia de lenguaje éste se caracteriza por patrones peculiares, respuestas extrañas a varios aspectos del entorno y ausencia de ideas delirantes, alucinaciones e incoherencias como sucede en la esquizofrenia.^{3,16,17,20,22}
- 1987: Aparece el DSM-III-R, el cual consistió en la reorganización de algunas categorías, por lo tanto se sustituye el autismo infantil por trastorno autista, con lo que el autismo quedaba incorporado a la condición de «trastorno».^{16,17,20}
- 1994: Surge el DSM-IV, cuyos objetivos de la revisión fueron: a) brevedad de criterios; b) claridad del lenguaje; c) declaración explícita de constructos; d) recolección de datos empíricos recientes; e) coordinación con ICD-10. En ese mismo año inicia su camino *The International Autism Research Review*.^{3,16,19,20,22}
- 1996: Wing propone el término «TEA».⁴
- 1997: Surge *Autism: The International Journal of Research and Practice*.¹⁹
- 2000: Aparece el DSM-IV-TR que, aunque no planteaba modificaciones sustanciales entre éste y la versión anterior, representa un cambio radical. Por una parte, se definieron las cinco categorías del autismo y por otra se incorporó el término trastornos generalizados del desarrollo como denominación genérica para englobar los subtipos de autismo, sobre el comienzo del autismo, algunas alteraciones genéticas del de Rett y aspectos diferenciales del de Asperger.^{16,20}
- 2013: En la última versión del DSM-V desaparecen los conglomerados sindrómicos y se eligió el término TEA para todos los que cumplían con los criterios clínicos con etiología idiopática, independientemente de su gravedad o impacto en los ambientes sociales, escolares o familiares. En esta edición el autismo se consolida con una visión en torno a los conceptos de espectro y discapacidad.^{17,23}

ETIOPATOGENIA

Aún se desconocen totalmente los procesos fisiopatológicos de este trastorno y por ello se han propuesto algunas hipótesis. Actualmente esta enfermedad se considera como el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales. El componente genético se apoya en estudios poblacionales, familiares y en parejas de gemelos idénticos; el riesgo aumentado de TEA tiene una clara agregación familiar y la concordancia en gemelos idénticos se ubica entre 60 y 92%. Investigaciones centradas en la búsqueda de marcadores genéticos han dado siempre como resultado que no existen genes específicos relacionados; sin embargo, el TEA se sabe que es una enfermedad multifactorial y poligénica (se han encontrado variaciones genéticas en más de 1,000 genes, las cuales incluyen aneu-

ploidías, variaciones en el número de copias, inserciones, deleciones y variaciones en un solo nucleótido dentro de un mismo cromosoma) con alto índice de heredabilidad y que se asocia con genes que codifican proteínas que transmiten señales entre sistemas celulares relacionadas con proliferación, motilidad y diferenciación, así como con el crecimiento de conexiones y la sobrevivencia celular. Estos cambios o variaciones genéticas de distintos tipos interactúan con factores ambientales, dando como resultado fenotipos específicos. Algunos de los genes con los que se ha podido establecer una relación causal son: CHD8 (localizado en el cromosoma 14, el cual sirve para remodelar la estructura de la cromatina), ADNP (localizado en el cromosoma 20 y codifica para una proteína involucrada en la remodelación de la cromatina), TBR1 (gen localizado en el cromosoma 2 y codifica una proteína que funciona como factor de transcripción).¹⁷

Aunque el síndrome X frágil no suele expresarse como un cuadro autista, de 16 a 25% de los pacientes presentan las características propias del autismo.^{12,24}

Se ha encontrado que entre 2 y 2.6% de los casos de autismo se originan como causa de diferentes entidades, tales como:

- a) **Infecciones virales prenatales:** rubéola fetal.
- b) **Defectos innatos o genéticos del metabolismo:** errores congénitos en la síntesis de colesterol, fenilcetonuria, alteraciones del ciclo de la urea y/o de las purinas y aciduria L-2-hidroxiglutarica. Deficiencia de creatina, biotinidasa, histidinemia, succinato semialdehído deshidrogenasa, dihidropirimidina deshidrogenasa. Algunos autores han encontrado hiperuricemia en pacientes con discapacidad intelectual y con trastornos de la personalidad.
- c) **Trastornos genéticos:** en general se asocia con varios síndromes: Prader-Willi, Angelman, Williams, Smith-Lemli-Opitz, Apert, Lange, Smith-Magenis, Noonan, Down, Timothy, distrofia muscular de Duchenne, Cowden, Myhre, de Sotos, Cohen, Goldenhar, Joubert, Lujan-Fryns, Moebius, Charge, Haddad, Turner, Klinefelter, San Filippo, hipomelanosis de Ito, neurofibromatosis tipo I, alteraciones en brazo largo del cromosoma 15, mutación del gen ARX, velocardiofacial, distrofia miotónica del tipo I, complejo esclerosis tuberosa, deleción terminal 10p, 22q13 y 2q37.3, mosaicismo 45X/46XY y esclerosis tuberosa.
- d) **Otras causas:** existe influencia de factores de riesgo perinatales como bajo peso al nacer, escasa edad gestacional, problemas de inmunidad, malnutrición, carencias vitamínicas, alergias alimentarias, intolerancia al gluten, problemas intestinales, disfunción de la tiroides,

intoxicación con plomo, mercurio, y/o pesticidas, uso de fármacos durante el embarazo, radiaciones ambientales, el periodo intergenético y la ingesta de inhibidores de la recaptura de serotonina, edad materna elevada (de 40 a 44 años), edad avanzada del padre y edad de la madre menor de 30 años. El riesgo de tener un producto con trastornos del desarrollo se incrementa en 15% en mujeres que reciben múltiples anticonvulsivantes.

Por lo tanto, el autismo no se expresa como una enfermedad específica, ya que no tiene una etiología determinada, por esto se considera un síndrome que se manifiesta como un trastorno profundo de la conducta.^{4,6,8,25,26}

CLASIFICACIÓN

Por lo anteriormente expuesto y debido a que en la mayoría de los casos no es posible establecer una etiología específica, este padecimiento puede clasificarse en:

- a) **Primario o idiopático:** tiene base genética inespecífica, predomina en el varón y en 70% de los casos se acompaña de retraso mental, y
- b) **Secundario o sindromático:** se observa en algunas afecciones neurológicas, en muchos casos con bases genéticas, por lo que el pronóstico depende de la enfermedad de base.^{1,8}

Guillberg et al. proponen la división del TEA, clasificando a los pacientes con autismo de la siguiente manera:

1. Autismo puro: trastorno del espectro del autismo idiopático (pacientes con TEA sin variantes genéticas específicas, con disfunción cerebral de origen poligénico y antecedentes familiares cercanos con síntomas relacionados con autismo o con trastornos de neurodesarrollo).
2. Autismo sintomático (autismo plus):
 - Síndromes con síntomas de autismo: condiciones patológicas que provocan un síndrome pseudoautístico (síndrome de cromosoma X frágil, el complejo de esclerosis tuberosa y el síndrome de Rett).
 - Autismo con marcadores genéticos: pacientes con modificaciones en la estructura de los genes (variantes encontradas en menos de 12% de la población estudiada con TEA).
 - Autismo por lesiones cerebrales, trauma craneoencefálico (pacientes con enfermedades metabólicas, infecciosas, traumáticas, tóxicas, hipoxia perinatal, fenilcetonuria, encefalitis, fetopatía por ácido valproico, infecciones perinatales por rubéola, citomegalovirus o herpes).

3. Otros trastornos del desarrollo con síntomas de autismo: son pacientes en quienes después de los cinco años de edad predominan síntomas lexicales y de aprendizaje. Se dividen en dos variantes:
 - Con síntomas persistentes.
 - Con síntomas no persistentes.

La diferencia entre ambas variantes sólo se puede establecer con el tiempo de evolución.¹⁷

FISIOPATOLOGÍA

El TEA se asocia con retraso mental entre 70 y 75% y con epilepsia entre 30 y 42% sin otra causa de disfunción cerebral evidente. Algunos pacientes con autismo presentan crecimiento cerebral acelerado en los tres primeros años de vida extrauterina (la macrocefalia acelerada se inicia alrededor de los 12 meses), y entre los cuatro y 10 años este ritmo se vuelve menor que el esperado sin tener relación con la talla, disminuyendo el volumen cerebral en forma temprana, especialmente en algunas regiones del cerebelo así como hipoplasias regionales (vernix posterior, lóbulos VI-VII) y disminución significativa de células de Purkinje, principalmente en la corteza neocerebelosa posterolateral y en los hemisferios cerebelosos. El aumento del volumen cerebral afecta la sustancia blanca radiada periférica, siendo más evidente sobre los lóbulos frontales. Otro aspecto alterado es el relacionado con la maduración del control e inestabilidad postural debido a la afectación sensorial multimodal (visual, vestibular y sentido de posición). Tanto la reducción celular en regiones relacionadas con la comunicación (área de Broca y el núcleo olivar inferior) como el aumento de volumen cerebral global en etapas tempranas del desarrollo hacen pensar que el autismo es un trastorno de inicio prenatal que afecta las funciones cerebrales y cerebelosas córtico-subcorticales.^{2,6,12,17}

PREVALENCIA

Hoy en día muchos autores consideran el TEA como una «epidemia» a nivel mundial. Aunque aún no se conoce con exactitud la prevalencia del autismo, está claro que se trata de uno de los trastornos graves más frecuentes que afectan el desarrollo en la infancia temprana, sólo superado por el retraso mental y los trastornos adquiridos del lenguaje. Falta mucho por conocer en cuanto a la epidemiología del autismo, pero se sabe que aparece en cualquier parte del mundo sin preferencias geográficas, afecta a todos los grupos étnico-raciales y a todos los niveles socioeconómicos. Existe controversia mundial, ya que no está totalmente claro si el incremento en la prevalencia (en la década de los 80

uno de cada 10,000 niños y actualmente uno de cada 88 a 150 niños cumplen con los criterios), obedece a que el diagnóstico se basa en criterios más amplios que sirven para definir autismo y el TEA, ya sea con el incremento en el conocimiento sobre las manifestaciones tempranas, lo que tiende a hacerse cada vez en etapas más tempranas, sobre todo en niños con mayor capacidad cognitiva y lingüística, o bien con el aumento de servicios y reconocimiento de este trastorno entre los profesionales y la población general.

Se describen diferencias en la distribución por género, siendo más predominante la afectación en varones en una proporción de 16:1.3, dependiendo de la subclasificación del autismo y de 14:1 en la variante del síndrome de Asperger.

Hasta 1994 el autismo no figuraba entre las primeras 10 causas de atención psiquiátrica en México. Sin embargo, desde el año 2013 el estimado de la prevalencia para el autismo en nuestro país era de uno de cada 300 niños, por lo que hoy en día es un hecho que los TEA son mucho más frecuentes de lo que se pensaba, y este trastorno se encuentra entre las primeras cinco causas de consulta psiquiátrica infantil. Como pronóstico se puede hablar de que existen cuando menos 115 mil niños con autismo en México, con un riesgo de 6,200 nuevos casos por año.^{4,6,8-10,14,17,21}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con TEA se dividen en tres dominios: a) deterioro en la interacción social, b) comunicación verbal y no verbal y c) patrones de comportamiento e intereses restringidos y repetitivos (*cuadros III y IV*).⁵

DIAGNÓSTICO

Usualmente se establece usando métodos subjetivos basados en los comportamientos percibidos en el paciente, es decir, sobre bases clínicas como son:

- a) Alteración del lenguaje, el cual es una piedra angular para el diagnóstico y se constituye como el eje del diagnóstico temprano.
- b) Conductas restringidas y estereotipadas, y
- c) Alteraciones en el contacto social.

Como se ha mencionado previamente, es importante señalar la importancia del diagnóstico temprano, el cual es infrecuente debido a:

- a) Complejidad y heterogeneidad de los síntomas, los cuales varían de un caso a otro y con la edad.

Cuadro III. Manifestaciones clínicas del autismo.⁵

Manifestaciones	Características
Deterioro de las interacciones sociales	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes pueden mostrar o no afecto al interactuar socialmente • Los pacientes pediátricos de mayor edad a menudo no señalan cosas, en lugar de ello utilizan el contacto visual
Deterioro en la comunicación	<ul style="list-style-type: none"> • Presentan falta de interés social, con ausencia de amigos acorde a su edad o prefieren jugar solos • En la primera infancia, algunos niños no balbucean y no pueden compensar este déficit de lenguaje con expresiones faciales o gestos • Ecolalia inmediata o retardada
Deterioro en patrones de comportamiento e intereses restringidos y repetitivos	<ul style="list-style-type: none"> • Preocupación por partes específicas de los juguetes • El comportamiento es restringido, repetitivo con intereses estereotipados (no cambia de juguetes u objetos) • Puede demostrar comportamientos atípicos e impulsivos como gestos inusuales con los objetos y conductas autolesivas • Repiten la misma pregunta varias veces, independientemente de las respuestas o participan en juegos repetitivos • Presentan preocupación por su entorno familiar, escolar o rutinas

Cuadro IV. Signos tempranos del autismo.^{5,10}

- Dificultad para dirigir su mirada en la misma dirección en que mira otra persona
- No mira hacia donde otros señalan
- No responde cuando se le llama por su nombre
- No pronuncia frases de dos palabras a los dos años
- Ausencia de atención conjunta (no alterna la mirada entre un objeto y el adulto)
- No mira a la cara o lo hace escasamente
- Ausencia de gestos comunicativos (apenas señala para pedir, no señala para mostrar interés por algo, no dice adiós con la mano)
- Ausencia de balbuceo social/comunicativo como si conversara con el adulto a los nueve meses
- Ausencia de palabras o de frases simples
- Regresión en el uso de palabras o frases y en la implicación social
- Presencia de rabietas frecuentes
- No señala, no gesticula al año de edad
- Alteraciones en el desarrollo de la interacción social, la respuesta emocional y el juego
- Ausencia de sonrisa social
- Falta de interés en juegos de interacción social
- Escaso interés en otros niños
- Falta de interés por juguetes o formas repetitivas de juego con objetos
- Ausencia de juego funcional o simbólico (por ejemplo, dar de comer o vestir a un muñeco)
- Escasez de expresiones emocionales acompañadas de contacto ocular asociadas a situaciones específicas
- Ausencia de imitación espontánea
- Intereses restringidos y movimientos repetitivos
- Ausencia o escasa exploración visual activa del entorno
- Tendencia a fijarse visualmente a ciertos estímulos u objetos
- Tendencia a no reaccionar o a sobre-reaccionar a sonidos u otras formas de estimulación ambiental
- Movimientos repetitivos o posturas del cuerpo, brazos, manos o dedos
- Tono muscular, postura y patrones de movimientos anormales
- Los pacientes autistas pueden tener afecciones del tubo digestivo como diarrea crónica o constipación, aumento de la permeabilidad intestinal, esofagitis, gastritis crónica, duodenitis crónica, mala absorción, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, flatulencia y sialorrea⁸

- b) Variabilidad en el desarrollo neurobiológico en los primeros años de vida.
- c) Diversidad en los patrones de crianza.
- d) Diversidad en la estimulación ambiental.
- e) Falta de profesionales entrenados en el diagnóstico temprano.
- f) La baja incidencia conlleva un bajo índice de sospecha.
- g) Las adquisiciones motoras no suelen verse afectadas.^{8,26-28}

Debido a que hasta 20% de los pacientes presentan un desarrollo psicomotor normal en los dos primeros años de vida, es común que el diagnóstico se realice alrededor del tercer y sexto año de vida (la mayoría de los casos se diagnostican cerca de los 30 meses), por lo que está claro que una detección precoz es clave para poner en marcha medidas tanto terapéuticas como preventivas.^{5,8,10}

Hoy en día se considera que el TEA es un modelo para el estudio de la conectividad cerebral. La conectividad se subdivide en conectividad estructural o anatómica y la conectividad funcional. Aunque existe una conexión entre ambas, otros autores han definido un nuevo tipo de conectividad funcional conocido como conectividad efectiva.¹⁴

La conectividad estructural se mide mediante técnicas de imagen como resonancia magnética (estructural, imagen de tensor de difusión, espectroscopia, la cual mide metabolitos cerebrales como N-acetil-aspartato, colina y creatina), tomografía por emisión de positrones así como técnicas de electroencefalografía y magnetoencefalografía.¹⁴

Dado que el autismo no tiene un marcador biológico diagnóstico, el dictamen es estrictamente clínico, basado en las manifestaciones conductuales.⁵

Desde un punto de vista práctico se sugieren tres niveles de estudio:

1. En todos los niños con TEA: evaluación audiológica formal y electroencefalograma.²⁶
2. Niños con TEA y con retraso mental o lentitud global en su desarrollo: cariograma con bandeado de alta resolución, test para detección de FRAX (cromosoma X frágil). Algunos autores aconsejan la realización de FISH en búsqueda de duplicaciones de cromosoma 15 o detecciones de arreglos subteloméricos.
3. El examen de laboratorio casi nunca aporta datos para el diagnóstico, pero en muchas ocasiones se realiza para descartar las formas sintomáticas del autismo, sobre todo si se asocia historial de letargias, vómitos cíclicos, crisis epilépticas tempranas, rasgos dismórficos y retraso mental. Sin duda el desequilibrio de aminoácidos, así como otros desequilibrios nutricio-

nales, pueden afectar el desarrollo cerebral, alterando su proceso de maduración estructural y funcional, lo cual podría relacionarse con diversos trastornos neuropsiquiátricos como el autismo. En la actualidad para el diagnóstico de estas patologías se han producido avances en las investigaciones bioquímicas, genéticas e imagenológicas.^{5,29}

Recientemente se ha aplicado la metabolómica clínica a la medicina clínica como una herramienta diagnóstica poderosa para todas las especialidades clínicas. Consiste en el estudio de los metabolitos, incluyendo clasificación, identificación y evaluación semicuantitativa de los niveles de metabolitos. La metabolómica se ha aplicado satisfactoriamente para el diagnóstico de enfermedades, tratamiento y estudios de genómica funcional. Los metabolitos se definen como aquellos compuestos de un peso molecular bajo, entre 50 y 1,000 Da. Los fluidos biológicos poseen gran número de metabolitos (más de 8,000), por lo que se requiere contar con técnicas analíticas robustas y muy sensibles. Las técnicas analíticas más comúnmente utilizadas para identificar y cuantificar metabolitos son la cromatografía de gases o la cromatografía líquida combinada con espectroscopia de masas (método analítico reproducible y sensible). Diversos biofluidos pueden ser analizados por esta técnica, de los cuales la orina tiene la ventaja de ser accesible de obtener y posee cientos de metabolitos que representan el punto de corte del metabolismo endógeno. Los estudios metabólicos recomendados en el autismo son la medición de lactato, piruvato, amonio, metales pesados y carnitina total y libre entre otros.^{2,28,30}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una vez que se establecen las conductas propias del TEA, es necesario precisar si se trata de un TEA sindrómico o un TEA idiopático.²

1. Retraso mental/retraso global del desarrollo: presentan por lo general apropiada respuesta social y su grado de comunicación es de acuerdo con su nivel de desarrollo. Su nivel de comprensión del lenguaje es superior a su nivel de desarrollo.
2. Trastornos de desarrollo del lenguaje.
3. Problemas de aprendizaje basados en el lenguaje.
4. Trastornos de audición.
5. Síndrome de Landau-Kleffner: a partir de los tres a los seis años comienzan a comportarse como si estuvieran sordos, y con el tiempo también se ve afectado el lenguaje expresivo.

6. Síndrome de Rett.
7. Trastorno degenerativo de la infancia: al igual que en el anterior, a partir de los dos años se da una marcada regresión en múltiples áreas en los niños afectados.
8. Deprivación grave precoz/trastornos reactivos de la vinculación.
9. Ansiedad.
10. Trastorno obsesivo-compulsivo.²

PRONÓSTICO

Es tan variable como las manifestaciones clínicas del trastorno, y en la mayoría de los casos los rasgos autistas persisten toda la vida, pero es claro que su evolución se relaciona con la edad del diagnóstico, con la intervención temprana y con la participación en entornos de inclusión. Hoy en día se sabe que con una intervención temprana 80% de los niños con autismo desarrollarán la comunicación verbal.^{8,9,21,26}

Evidencia acumulada sugiere que la sintomatología mejora en cierto grado durante la adolescencia y la edad adulta. Sin embargo, esta mejora puede ser en picos, con mejora en alguna conducta, pero no en otras. Por otro lado, aunque se observa mejora en bastantes personas con autismo en la adolescencia y la edad adulta, también puede haber periodos de agravamiento o en algunas personas no se observan mejoras o incluso hay deterioro. Tanto estudios clínicos como epidemiológicos de seguimiento a largo plazo han demostrado que entre 60 y 70% de las personas con autismo tienen escasa o muy escasa evolución en cuanto a educación, vida independiente, empleo y relaciones interpersonales; sin embargo, hay que señalar que estos estudios se han realizado en poblaciones más afectadas en las que el autismo se asocia con retraso mental. Entre los predictores de un desenlace desfavorable se encuentra la discapacidad intelectual y la epilepsia. En cuanto a la mortalidad, ésta es mayor en los pacientes con autismo comparada con la población general, y es más alta en hombres que en mujeres; también es mayor en pacientes con TEA y discapacidad intelectual que en aquéllos sin discapacidad. Estudios epidemiológicos en Suecia demostraron que la esperanza de vida fue de 53.87 años, mientras que la de la población en general es de 70.2 años.^{17,31}

CONCLUSIONES

Por el momento no existe una definición de autismo técnicamente aceptada y universalmente compartida. En algunas ocasiones, al hablar de autismo se alude al trastorno clásico, con graves y generalizadas manifestaciones,

cercano a las descripciones realizadas por Kanner. En otras, sin embargo, se identifica con un conjunto variable y disperso de signos y síntomas que describen la idea de un espectro autista.³²

La atención primaria es el primer nivel de acceso a la asistencia sanitaria e integra la atención preventiva, curativa y rehabilitadora, así como la promoción de la salud de la comunidad. La detección temprana y correcta de TEA es de suma importancia por sus implicaciones pronósticas, la utilización y la planeación de servicios médicos y educativos, la elección de programas de intervención para un desarrollo óptimo de las personas afectadas que mejoren el pronóstico global y aumenten la calidad de vida, promoviendo así su futura inserción social.^{22,33}

De tal forma que una intervención de comportamiento intensiva lleva a que más de 75% de los niños aprendan a hablar. Adicionalmente cerca de 5% de los niños que inician la intervención a los dos años de edad, no presentan todos los síntomas de autismo a los nueve años.³⁴

REFERENCIAS

1. Ruiz-Lázaro PM, Posada de la Paz M, Hijano-Bandera F. Trastornos del espectro autista. Detección precoz, herramientas de cribado. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11 (Supl 17): 381-397.
2. Quijada GC. Espectro autista. *Rev Chil Pediatr*. 2008; 79 Supl (1): 86-91.
3. Garrido G, Viola L. Criterios actuales para la clasificación de los trastornos profundos del desarrollo. *Rev Psiquiatr Urug*. 2006; 70 (2): 140-150.
4. Rangel-Rivera DA, Osma-Zambrano SE. Consumo de ácido fólico en el embarazo y reducción del riesgo de trastornos del espectro autista. *Méd UIS*. 2015; 28 (3): 327-336.
5. Vázquez-Villagrán L, Moo-Rivas C, Meléndez-Bautista E, Magriñá-Lizama J, Méndez-Domínguez N. Revisión del trastorno del espectro autista: actualización del diagnóstico y tratamiento. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2017; 18 (5): 31-45.
6. Oviedo N, Manuel-Apolinar L, de la Chesnaye E, Guerra-Araiza C. Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro autista. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015; 72 (1): 5-14.
7. Emerson RW, Adams C, Nishino T, Hazlett HC, Wolff JJ, Zwaigenbaum L et al. Functional neuroimaging of high-risk 6-month-old infants predicts a diagnosis of autism at 24 months of age. *Sci Transl Med*. 2017; 9 (393). pii: eaag2882.
8. Varela-González DM, Ruiz-García M, Vela-Amieva M, Munive-Baez L, Hernández-Antúñez BG. Conceptos actuales sobre la etiología del autismo. *Acta Pediatr Mex*. 2011; 32 (4): 213-222.
9. Sampedro-Tobón ME. Detección temprana de autismo ¿es posible y necesaria? *CES Psicología*. 2012; 5 (1): 112-117.
10. Canal-Bedia R, García-Primo P, Touriño-Aguilera E, Santos-Burboju J, Martín-Cilleros MV, Ferrari MJ et al. La detección precoz del autismo. *Intervención Psicosocial*. 2006; 15 (1): 29-47.
11. Garrabé de Lara J. El autismo. Historia y clasificación. *Salud Mental*. 2012; 35: 257-261.
12. Artigas-Pallarés J. Las fronteras del autismo. *Rev Neurol Clin*. 2001; 2 (1): 211-224.
13. Cukier SH. Aspectos clínicos, biológicos y neuropsicológicos del trastorno autista: hacia una perspectiva integradora. *Rev Arg de Psiquiat*. 2005; 16: 273-278.

14. Machado C, Rodríguez R, Estévez M, Leisman G, Chinchilla M, Portela L. Trastorno del espectro autista: un reto para las neurociencias. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2017; 18 (4): 30-45.
15. Soto-Calderón R. El síndrome autista: un acercamiento a sus características y generalidades. *Revista Educación*. 2002; 26 (1): 47-61.
16. Artigas-Pallarés J, Paula I. El autismo 70 años después de Leo Kanner y Hans Asperger. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2012; 32 (115): 567-587.
17. Reynoso C, Rangel MJ, Melgar V. El trastorno del espectro autista: aspectos etiológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017; 55 (2): 214-222.
18. Balbuena-Rivera F. Breve revisión histórica del autismo. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2007; 27 (100): 333-353.
19. López-Gómez S, Rivas-Torres RM, Taboada-Ares EM. Historia del trastorno autista. *Apuntes de Psicología*. 2010; 28 (1): 51-64.
20. Del Barrio V. Raíces y evolución del DSM. *Revista de Historia de la Psicología*. 2009; 30 (3): 81-90.
21. Rodríguez-Barrionuevo AC, Rodríguez-Vives MA. Diagnóstico clínico del autismo. *Rev Neurol*. 2002; 34 (Supl 1): S72-S77.
22. Albores-Gallo L, Hernández-Guzmán L, Díaz-Pichardo JA, Cortes-Hernández B. Dificultades en la evaluación y diagnóstico del autismo. Una discusión. *Salud Mental*. 2008; 31: 37-44.
23. Jordán-Cristóbal CM. Trastorno del espectro del autismo. Implicaciones en la práctica clínica de una conceptualización basada en el déficit. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2015; 35 (128): 775-787.
24. Moreno H, Borjas L, Arrieta A, Sáez L, Prasad A, Estévez J et al. Heterogeneidad clínica del síndrome autista: Un estudio en sesenta familias. *Invest Clin*. 1992; 33 (1): 13-31.
25. Holguín J.A. El autismo de etiología desconocida. *Rev Neurol*. 2003; 37 (3): 259-266.
26. Rogel-Ortiz FJ. Autismo. *Gac Med Méx*. 2005; 141 (2): 143-146.
27. Caretti-Giangaspro E, Alcamí-Pertejo M. Instrumentos para la detección precoz de los trastornos del espectro autista. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007; 9: 301-315.
28. Emond P, Mavel S, Aidoud N, Nadal-Desbarats L, Montigay F, Bonnet-Brilhault F et al. GC-MS-based urine metabolic profiling of autism spectrum disorders. *Anal Bioanal Chem*. 2013; 405: 5291-5300.
29. Zavala M, Castejón HV, Ortega PA, Castejón OJ, Marcano de Hidalgo A, Montiel N. Desequilibrio de aminoácidos plasmáticos en pacientes autistas y en sujetos con trastorno de déficit de atención o hiperactividad. *Rev Neurol*. 2001; 33 (5): 401-407.
30. Noto A, Fanos V, Barberini L, Grapov D, Fattuoni C, Zaffanello M et al. The urinary metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27 (S2): 46-52.
31. Martos-Pérez J, Freire-Prudencio S, González-Navarro A, Llorente-Comí M, Ayuda-Pascual R. Evolución y seguimiento de los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol*. 2013; 56 (Supl1): 561-566.
32. López-Gómez S, Rivas-Torres RM, Taboada-Ares EM. Revisiones sobre el autismo. *Revista Latinoamericana de Psicología*. 2009; 41 (3): 555-570.
33. Fortea-Sevilla MS, Escandell-Bermúdez MO, Castro-Sánchez JJ. Detección temprana del autismo: profesionales implicados. *Rev Esp Salud Pública*. 2013; 87: 191-199.
34. Sampedro-Tobón ME, González-González M, Vélez-Viera S, Lemos-Hoyos M. Detección temprana en trastornos del espectro autista: una decisión responsable para un mejor pronóstico. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013; 70 (6): 456-466.