

El trastorno del espectro autista: aspectos etiológicos, diagnósticos y terapéuticos

Autism spectrum disorder: Etiological, diagnostic and therapeutic aspects

César Reynoso,^a María José Rangel,^b Virgilio Melgar^b

El trastorno del espectro autista (TEA) fue descrito por primera vez en 1943 por Leo Kanner, y desde entonces se han publicado 18 490 artículos, los cuales han sido citados 48 416 veces.¹ Cerca de la mitad de estas publicaciones provienen de los Estados Unidos de Norteamérica y la mayoría de los esfuerzos para mejorar las condiciones de vida de estos pacientes tienen lugar en países desarrollados.

El trastorno consiste en un desfase en la adquisición de habilidades socioemocionales durante el desarrollo temprano y, como consecuencia, la instalación progresiva y variable de una discapacidad de adaptación social. La etiología es multifactorial e incluye alteraciones neurológicas funcionales y estructurales de origen genético y epigenético.

Existe un grave desconocimiento de este tema entre los profesionales de la salud por lo que esta revisión sistemática pretende resumir los aspectos históricos, diagnósticos y terapéuticos más relevantes del TEA.

Introducción

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo que afecta las habilidades socioemocionales y la contención de la conducta repetitiva. No existen marcadores biológicos, por lo tanto, el diagnóstico se fundamenta en el juicio clínico. Los síntomas aparecen de forma variable a partir de los 18 meses y se consolidan a los 36 meses de edad. La etiología es multifactorial y, con frecuencia, los pacientes tienen antecedentes familiares de trastornos del desarrollo, así como historial de riesgo neurológico perinatal y epilepsia. El tratamiento es sintomático, los pacientes requieren atención médica continua e intervenciones terapéuticas intensivas. Las personas con trastorno del espectro del autismo (TEA) requieren más recursos humanos, económicos, de salud y educación.¹

El concepto de autismo antes de las publicaciones de Kanner (1943) se utilizó para definir el retraso cognitivo o síntomas específicos en la esquizofrenia.² En 1887, John Langdon Down publicó la observación de niños con retraso en el desarrollo con características autísticas.³ En 1911, Eugen Bleuler describió los síntomas de ensimismamiento y la pérdida de contacto vital con la realidad en los pacientes con esquizofrenia.⁴ En 1933, Eugene Minkowski definió las conductas autísticas como disruptivas.⁵ En 1943, Kanner publicó el artículo titulado “Alteraciones autísticas de contacto afectivo”, acuñando por primera vez el término y aplicándolo a niños con desarrollo socioemocional atípico. La primera publicación registrada con el término autismo es de 1946;² desde entonces se han publicado más de 34 mil artículos al respecto.¹

Fue hasta los años 60 que se vinculó por primera vez la etiología del autismo a una condición biológica. En 1977 se publicaron los primeros estudios que relacionaron lesiones cerebrales y predisposición genética al autismo.⁶ En 1980, con la publicación del DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Tercera edición), se acuñó el término autismo infantil, y en 1987, en la revisión de la tercera edición del DSM, se cambió el término

Key words Palabras clave

Autistic disorder	Trastorno autístico
Neurodevelopmental disorders	Trastornos del neurodesarrollo
Asperger syndrome	Síndrome de Asperger
Child development disorders, pervasive	Trastornos generalizados del desarrollo infantil

^aDepartamentos de Neuropediatría

^bDepartamento de Investigación

^{a,b}Centro Neurológico, Centro Médico American British Cowdray, Ciudad de México, México

Comunicación con: César Reynoso

Teléfono: (55) 5230 8000

Correo electrónico: cealreflo@gmail.com

Autism spectrum disorder (ASD) was described for the first time in 1943 by Leo Kanner, and since 2004, 18 490 articles in the subject have been published, which in turn have been cited 48 416 times.¹ Almost half of these publications come from the United States of America and the vast majority of the efforts to improve the quality of life of these patients have taken place in developed countries. This disorder consists of an inability to acquire social and emotional skills during

early development that progressively results in variable degrees of social adaptation disability. The etiology is multifactorial and includes functional and structural neurological abnormalities, some of them with putative genetic and/or epigenetic origin. There is an alarming lack of knowledge in the subject among health care professionals. The purpose of this systematic review is to summarize the most relevant historical, diagnostic and therapeutic aspects of ASD.

Abstract

a trastorno autista.⁶ Con la publicación del DSM-IV se añadió el término trastorno generalizado del desarrollo no específico y el término Síndrome de Asperger.⁷ Se elaboraron criterios diagnósticos para diferenciar a los pacientes con autismo tipo Kanner y tipo Asperger, pues esta confusión diagnóstica de términos similares entorpecía la atención clínica.⁸ En 2013 desaparecieron (en la última versión del DSM), 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.⁹ En el momento de incluir el TEA en el apartado de Trastornos del neurodesarrollo, de forma implícita se aceptaba que la etiología es un desfase en el desarrollo del sistema nervioso.

Epidemiología

En 1994 el autismo no figuraba entre las primeras 10 causas de atención psiquiátrica en México.¹⁰ En el Perfil Epidemiológico de Salud Mental en México, el autismo no figuraba en la atención psiquiátrica.¹¹ Desde 2013, el autismo está entre las primeras cinco causas de consulta psiquiátrica infantil. En pocos años, el autismo ha pasado de ser una anécdota en los informes oficiales a un problema de salud pública. La prevalencia de autismo antes de 2013 era de 30 a 116 casos por 10 000 habitantes.

Esta enfermedad afecta predominantemente a varones con relaciones mujer/hombre de 1.3/16 a 3.3/15.7, dependiendo de la subclasificación de autismo, si se clasifican como del espectro del autismo o presentan autismo profundo, respectivamente.¹² La aplicación de los criterios actuales (DSM-5) ha modificado la prevalencia, por lo cual se requieren estudios actualizados. Aplicando escalas confirmatorias (ADOS,

CARS), la sensibilidad diagnóstica aumenta al 93% y la especificidad al 85%, también aumenta si la edad de aplicación se acerca a los 48 meses.¹³ La prevalencia de autismo en México no se ha calculado, aunque se cuenta con un estudio local realizado en Guanajuato, con los criterios anteriores, donde se estimó una prevalencia menor al 1% de la población infantil de esa ciudad.¹⁴

Etiología

Estudios poblacionales, familiares y en parejas de gemelos idénticos sugieren que una proporción considerable de los casos de autismo tiene algún componente genético. El TEA tiene una clara agregación familiar y la concordancia en gemelos idénticos esta entre 60 y 92%.¹⁵ El TEA puede ser considerado como una enfermedad poligénica y multifactorial en la que cambios o variaciones genéticas de distintos tipos interactúan con factores ambientales, lo que resulta en fenotipos específicos. Se han encontrado variaciones genéticas en más de 1000 genes, las cuales incluyen aneuploidías, variaciones en el número de copias (Copy Number Variations o CNV), inserciones, deleciones y variaciones de un solo nucleótido (Single Nucleotide Variations o SNV). Los siguientes son algunos genes con los que se ha podido establecer una relación causal:¹⁶

CHD8 (del inglés Chromodomain-helicase DNA-binding protein 8): localizado en el cromosoma 14, codifica una proteína de unión a DNA conocida como helicasa de cromodominio. El CHD8 es dependiente de ATP y remodela la estructura de la cromatina al alterar la posición de los nucleosomas, por lo que funciona como un represor transcripcional, particularmente de genes regulados por beta-catenina. Mutaciones inactivadoras o de pérdida de función del gen CHD8 se han asociado a un subtipo especí-

fico de TEA, cuyo fenotipo incluye con frecuencia macrocefalia.¹⁷

ADNP (del inglés, Activity-dependent neuroprotector homeobox): es un gen localizado en el cromosoma 20, el cual codifica una proteína involucrada en la remodelación de la cromatina, la autofagia y la dinámica de los microtúbulos en los sitios de sinapsis y en células gliales. Se encuentra regulado a la alta por el péptido intestinal vasoactivo. Se han descrito mutaciones en el gen ADNP en 10 pacientes con TEA, que además presentan, con frecuencia, hipotonía y dismorfismo cerebral.¹⁸

TBR1 (del inglés T-box brain 1): es un gen localizado en el cromosoma 2, el cual codifica una proteína que funciona como factor de transcripción. Se expresa en neuronas de proyección postmitótica del bulbo olfatorio y de la corteza cerebral. Es esencial en la diferenciación de la célula estaminal neuronal y la corteza cerebral. Las alteraciones de este gen se han asociado a enfermedad de Alzheimer y Parkinson. El gen de susceptibilidad a autismo AUTS2 está regulado por TBR1.^{19,20,21}

Clasificación

Siguiendo la división propuesta para el TEA por Gillberg *et al.* clasificamos a los pacientes con autismo de la siguiente manera:²²

1. Autismo puro: trastorno del espectro del autismo idiopático. Pacientes con TEA que no tienen variantes genéticas específicas, tienen una disfunción cerebral de origen poligénico. Estos pacientes tienen antecedentes familiares cercanos con síntomas “blandos” relacionados con autismo o con trastornos del neurodesarrollo.
2. Autismo sintomático (autismo plus):
 - Síndromes con síntomas de autismo. Condiciones patológicas que provocan un síndrome pseudo-autístico tales como el síndrome del cromosoma X frágil, el complejo de esclerosis tuberosa (CET), y el síndrome de Rett, que tienen rasgos fenotípicos o clínicos específicos.²³
 - Autismo con marcadores genéticos. Son pacientes que tienen modificaciones en la estructura de los genes, estas variantes se encuentran en menos del 12% de la población estudiada con TEA.²
 - Autismo que se explica por lesiones cerebrales, trauma craneoencefálico. Son pacientes con enfermedades metabólicas, infecciosas, traumáticas, tóxicas, hipoxia perinatal, fenilcetonuria, encefalitis, fetopatía por ácido valpróico, infecciones perinatales por rubeola, citomegalovirus o herpes.

3. Otros trastornos del desarrollo con síntomas de autismo (TNDcA). Estos se dividen en dos: con síntomas persistentes y no persistentes. Los pacientes que después de los 5 años de edad, predominan con síntomas lexicales y de aprendizaje, tienen un trastorno específico del lenguaje con síntomas de autismo no persistentes; la diferencia entre la variante persistente y la no persistente solo se puede establecer con el tiempo de evolución.²⁵

La graduación de los síntomas define la intensidad de intervención del paciente con autismo y, por lo tanto, los niveles de atención requeridos, y se divide en: leve, moderado y severo.

Fisiopatología

Los procesos de percepción e interpretación del entorno sensorial, social y cultural ponen en marcha habilidades cerebrales innatas que requieren de la activación de gran parte de la corteza cerebral, de la modulación cerebelosa y de los impulsos de las estructuras encefálicas de la paliocorteza. Se han propuesto marcadores biológicos que hasta ahora no se aceptan como específicos. En imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) se detectan tendencias de crecimiento direccional axonal que difieren de las personas sin síntomas de autismo.²⁶

El crecimiento cerebral en algunos pacientes con autismo se encuentra acelerado en los tres primeros años de vida extrauterina,²⁷ y este ritmo es menor de lo esperado para la edad entre los 4 y los 10 años, y disminuye el volumen cerebral de forma temprana, especialmente en algunas regiones del cerebelo, encontrándose también hipoplasias regionales (vermis posterior, lóbulos VI-VII)²⁸ y disminución significativa de células de Purkinje (CP), principalmente en la corteza neocerebelosa posterolateral y en los hemisferios cerebelosos.²⁹ La reducción celular en regiones relacionadas a la comunicación como el área de Broca y el núcleo olivar inferior, así 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 cortico-subcorticales. Las lesiones en el sistema olivocerebelar en el segundo trimestre del embarazo provocan dificultades posteriores en la percepción de los eventos sensoriales sucesivos que se requieren para permanecer en un mismo estímulo (atención sensorial, contacto visual).³⁰

El riesgo de tener un producto con trastornos del desarrollo se incrementa en un 15% en mujeres que reciben múltiples anticonvulsivantes.³¹ Otros factores potenciales de riesgo son la edad del padre, el periodo

intergenérico y la ingesta de inhibidores de la recaptura de serotonina.

Abordaje clínico

La historia clínica debe ser completa y debe poner especial atención en interrogar posibles alteraciones conductuales y en las habilidades de comunicación, así como los antecedentes relacionados al desarrollo cerebral temprano.³² Se debe evaluar el entorno del paciente, el nivel educativo de los padres, el nivel de compromiso con el paciente y los modos que emplean para manejar la situación. Se recomienda adecuar la exploración neurológica a la edad y el nivel de funcionamiento del paciente; es importante buscar lesiones cutáneas que puedan estar vinculadas con encefalopatías. Los niños con TEA presentan conducta repetitiva y disruptiva. Se trata de estereotipias motoras, ecolalia, perseverancia sobre objetos o acciones y la compulsión en acciones fisiológicas que tienen impacto sobre el aprendizaje, las habilidades sociales o la integridad y seguridad del paciente. Lo anterior genera ansiedad, irritabilidad y depresión, así como intolerancia al medio ambiente.

El diagnóstico clínico y la clasificación del paciente se hace con los criterios del DSM-5 y CIE-10.³³ Las pruebas estandarizadas para tamizaje son hasta ahora el M-Chat, y en población latinoamericana el Ek-50, para determinar el impacto en las habilidades y poder elaborar un plan de atención las pruebas ADI-R, DISCO, 3di, ADOS, GARS y combinaciones de estas, que otorgan entre un 75 y 85% de sensibilidad, por lo que recomendamos tener como estándar de oro los criterios del DSM/CIE. Se ha de confirmar con cualquiera de estas pruebas la graduación de síntomas, teniendo una reserva en la apreciación clínica, describiendo la conducta y las habilidades lexicales.³⁴

Los trastornos del sueño son particularmente frecuentes en niños con TEA, por lo que se recomienda realizar con escrutinio cuestionarios como el CSHQ-SP y polisomnografía en aquellos que no respondan a la modificación de hábitos de sueño.^{35,36} Es fundamental también descartar trastornos de la audición ante la sospecha de hipoacusia mediante estudios otoneurológicos. La conducta alimentaria de los niños con TEA, tiene características peculiares que se entienden más como un problema de percepción y apreciación de sensaciones que un problema nutricional. Por ello, aplicamos un cuestionario de conducta alimentaria y les medimos el estado nutricional. Si las medidas antropométricas están por debajo de lo esperado y cumplen con criterios de desnutrición o desmedro, hacemos una interconsulta con nutrición clínica.

La evaluación de las habilidades fonéticas y de motricidad orofacial se ven frustradas por la falta de intención en la comunicación. Recomendamos pruebas estandarizadas en nuestro entorno hispanoparlante (SB, CCC-2, ITPA, ENI, Eka-50). La exploración de las habilidades neuropsicológicas es de gran ayuda para el planteamiento y la modificación de los planes de intervención. Es importante hacer el esfuerzo desde los 24 meses para trazar una línea de desarrollo inicial y actualizarla cada año; asimismo, recomendamos pruebas de habilidades cognitivas no verbales (RAVEN, MSCA, WIPSSI).

Tratamiento

El autismo es heterogéneo y, por lo tanto, su tratamiento también lo es. La estrategia inicial es escoger un síntoma e iniciar un tratamiento buscando la modificación conductual específica. Los fármacos utilizados en TEA son inespecíficos y se utilizan para graduar la conducta repetitiva y otros síntomas relacionados como la ansiedad, la falta de control de los impulsos o la inatención. La estrategia para escoger uno u otro medicamento es hacer una hipótesis sobre el síntoma predominante que queremos modificar y dar seguimiento clínico puntual sobre el efecto esperado. El mismo medicamento puede tener efectos diferentes en dos pacientes con las mismas características clínicas. Es necesario explicar a los padres que los efectos de los medicamentos ocurren en un plazo de intermedio a largo, de manera que sus expectativas no se vean frustradas.³⁷ Si no se tiene esto en cuenta, existe el riesgo de incurrir en polifarmacia, lo cual aumenta la probabilidad de efectos adversos y no redundan en beneficio alguno para el paciente.³⁸

Intervenciones psicoterapéuticas, conductuales y educativas

Un niño con TEA puede tener mayores retos dentro del capítulo conductual así como en las capacidades comunicativas. Las habilidades sociales y de comunicación se asocian de tal manera que en etapas tempranas del desarrollo son indistinguibles.

La mejor manera de elaborar un plan de trabajo es tomar en cuenta la evaluación de habilidades y establecer una meta de desarrollo próxima alcanzable, para así pensar en los medios que se tienen que tener para alcanzarla. El tratamiento tiene que tener una estrategia que estimule, controle o aumente una característica sintomática de la conducta o de la comunicación.

El tratamiento temprano e intensivo de las habilidades conductuales y de comunicación es el método

más eficaz en la intervención terapéutica (EIBI, Early Intensive Behavioral Intervention). Se basa en empezar con el apoyo terapéutico a partir de los 18 meses de vida, con programas de 20 a 40 horas por semana. Tiene dos ejes fundamentales, el análisis de la conducta y su modificación, y el incremento de las habilidades comunicativas y del lenguaje.³⁹

El análisis de la conducta y su modificación tiene varias técnicas, la más conocida es el análisis conductual aplicado o ABA, (Applied Behavior Analysis),⁴⁰ se basa en la teoría de aprendizaje y condicionamiento operante. Se plantean objetivos pequeños y alcanzables y se hacen intentos modulando la conducta hasta alcanzarlos y premiarlos, haciendo evidente el previo conocimiento-acción y consecuencia. Se requieren programas de hasta 40 horas a la semana. Tiene dificultades que se hacen más evidentes en los países en desarrollo, requiere de muchos ensayos para avanzar en un conocimiento, es difícil llevar las habilidades adquiridas a los ambientes extraterapéuticos, si los niños presentan conductas evasivas en la terapia, se requiere de un operador experto.

La estimulación del lenguaje en los niños con autismo es una de las piedras angulares de la intervención. La adquisición, antes de los 6 años, de las habilidades para hablar y comprender lo que se dice es un factor de buen pronóstico a largo plazo. El tratamiento de respuesta pivote o PRT (Pivotal Response Treatment) consiste en plantear múltiples ejercicios que el paciente necesita trabajar, sobre todo en aspectos fundamentales de la comunicación y en habilidades de la vida diaria, atención compartida, petición, estrategias utilizando juego y reforzadores positivos. Los sistemas aumentativos y alternativos de comunicación, incluyendo apoyos visuales, dispositivos y programas que aumentan los canales de comunicación, apoyan el aprendizaje en casi todos los métodos mencionados. Las estrategias terapéuticas basadas en estimular la teoría de la mente,⁴¹ entendiendo por esto la atención compartida, el pensamiento sobre el otro, la empatía, son técnicas ampliamente usadas que son de utilidad en pacientes que tienen acceso cognitivo a la identificación y percepción ambiental.⁴²

Los grupos terapéuticos enfocados en mejorar las habilidades sociales, aumentando las estrategias cognitivas para mejorar la apreciación social y las competencias ecológicas de conducta, son intentos para mejorar aspectos esenciales en el TEA. No se ha comprobado la eficacia de estos grupos, pero los pacientes que participan en ellos tienen una mejoría en el uso de expresiones sociales. Además, no se han encontrado efectos adversos en estas intervenciones por lo que se recomiendan como un suplemento del plan terapéutico, principalmente en adolescentes. El

uso de entrenamiento social por medio de historias sociales y teatro son intentos de generalizar los conocimientos y llevarlos a la práctica cotidiana.⁴³

El programa Tratamiento y educación de niños con autismo y discapacitados de la comunicación o TEACHH (Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children) es una técnica para mejorar las habilidades de comunicación social en ambientes escolarizados utilizando estrategias psicopedagógicas específicas. De la misma manera, el STAR (Strategies for Teaching Based on Autism Research, o las estrategias de enseñanza basadas en investigación en autismo) involucra a los centros educativos para la inclusión de los niños con TEA. El uso de acompañantes terapéuticos también facilita la adecuación de la curricula y la optimización de los recursos dentro de las aulas.⁴⁴

La mayoría de las personas con autismo tienen dificultades para la apreciación y percepción de los ruidos y, por lo tanto, para la comprensión y discriminación de las señales cognitivas sonoras. Graduar los estímulos auditivos con estrategias de ecología ambiental ayuda a mejorar la percepción.⁴⁵ El uso de medios externos para modular el volumen o la percepción externa (tapones, audífonos, música ambiental) pueden ser de utilidad en momentos específicos, la adaptación del medio en grupos de población con autismo mejora en hasta 47% la adaptación a un entorno escolar controlado. La musicoterapia ha mostrado ser más eficaz que el placebo para mejorar las habilidades de comunicación social e impulsa las relaciones de los pacientes con autismo con sus pares.⁴⁶ En cambio, las terapias de integración auditiva no han mostrado mejoría en los pacientes con TEA.

La modulación y el condicionamiento de las conductas reactivas ante sensaciones aplicadas a situaciones ambientales que estimulen cualquier sentido, ya sean táctiles, visuales, auditivas de propiocepción, sabores y olores, ayudan a la modulación de la conducta.⁴⁷

Tratamiento farmacológico

- Conducta repetitiva y disruptiva: Se utilizan fármacos antipsicóticos como la risperidona y el arpiprazole. La risperidona es un antipsicótico atípico con efectos favorables en la conducta repetitiva.⁴⁸ En estudios controlados y aleatorizados se ha demostrado una mejoría temporal en la conducta repetitiva, con disminución significativa de síntomas como hiperactividad, irritabilidad y conducta repetitiva. El arpiprazole, también un antipsicótico atípico, se ha utilizado particularmente en pacientes adolescentes, con efectos positivos en cuanto al control de síntomas de repetición, conducta disruptiva y acciones

sin sentido; dentro de sus efectos adversos encontramos ganancia ponderal, somnolencia, temblor y rigidez muscular.⁴⁹ Al igual que con la risperidona, el efecto terapéutico benéfico suele ser variable. Tanto la risperidona como el arpiprazole están aprobados por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la irritabilidad en el TEA. Neurolépticos, como el haloperidol, que actúan como antagonistas del receptor dopaminérgico D2, se han usado durante décadas y sus beneficios se obtienen a largo plazo (71%).⁵⁰

- **Ansiedad, irritabilidad y depresión:** Los síntomas de repetición, persistencia, respuestas exageradas al cambio de rutina en autismo, intolerancia al medio ambiente, tristeza y enojo se han tratado con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) (fluoxetina, citalopram, paroxetina, fluvoxamina, sertralina). La fluoxetina es la más utilizada en menores de 12 años, presentan beneficios en los síntomas hasta en un 60%.⁵¹ También se han utilizado antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina y clomipramina), pero no parecen ser mejores que los ISRS.⁵²
- **Intención comunicativa:** El aumento de la comprensión y de la expresión espontánea en los pacientes con autismo aumenta al tratarlos con inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galatamina, mecamilamina, vereniclina). Se ha reportado mejoría en los síntomas sociales en las escalas a corto plazo, pero se requieren más estudios para valorar la eficacia a mediano plazo.⁵³
- **Atención y problemas ejecutivos:** Se utilizan inhibidores de la recaptura de dopamina y noradrenalina (bupropion, metilfenidato, lisdexanfetamina), los cuales mejoran los síntomas de inatención e hiperactividad, principalmente en pacientes con comorbilidad de TDAH.⁵⁴
- **Trastornos del sueño:** El tratamiento farmacológico más frecuente para los trastornos del sueño en niños con TEA es la melatonina, seguidos por los alfa-agonistas; estos dos tratamientos mejoran significativamente los índices de calidad del sueño.⁴⁹ Otros medicamentos, como los anticonvulsivos y los antipsicóticos atípicos, se administran para tratar trastornos del sueño en estos pacientes, pero se han visto efectos no deseables en la conducta diurna.⁵⁵
- **Anticonvulsivantes:** El uso de anticonvulsivos en los pacientes con TEA son utilizados frecuentemente como moduladores conductuales. Los pacientes con TEA pueden tener epilepsia y estos medicamentos tienen un uso justificado, no se tiene un anticonvulsivo específico para autismo.⁵⁶ Un porcentaje mayor de pacientes (alrededor del 20%) tendrán un EEG epileptiforme sin crisis convulsivas, son pacientes con autismo sin epilepsia y no tienen beneficios

sintomáticos significativos al tomar antiepilepticos, por lo que no se recomiendan como tratamientos de primera línea para autismo, a menos de que la intención sea tratar epilepsia. Por otra parte, encontramos publicaciones que demostraron que levetiracetam y lamotrigina presentaron efectos cognitivos positivos en los síntomas de autismo. El consenso es que los pacientes con TEA sin epilepsia que son tratados con anticonvulsivos como neuroestabilizadores no se benefician en los síntomas sociales ni de repetición, solo tienen un beneficio en la irritabilidad y en las conductas agresivas.⁵⁷

- **Otros fármacos:** Los agentes glutamatérgicos como D-cicloserina, que es un agonista parcial de N-metil-D aspartato (NMDA) de los receptores de glutamato, reduce los síntomas en las escalas de autismo hasta en un 60%. La amantadina y la memantina mejoran los síntomas sociales y de comunicación hasta un 70%.⁵⁸ La oxitocina es un neuropéptido que está involucrado en el desarrollo socioemocional, al administrarse en adultos se encuentra un efecto de mejoría en aspectos sociales y conductuales. Tiene dificultades en la administración, ya que los niveles séricos caen rápidamente.⁵⁹ La suplementación con ácidos grasos omega-3 no han demostrado cambiar el curso clínico de los pacientes con TEA, tampoco han mostrado efectos adversos importantes.⁶⁰

Tratamientos no recomendados

Los medicamentos que se han dejado de administrar por razones de bioseguridad o por falta eficacia son la fenfluramina y los agonistas serotoninérgicos indirectos utilizados para el control de la obesidad. La naltrexona antagonista opioide se utilizó en autismo para mejorar los síntomas de hiperactividad. La secretina porcina y los polipéptidos relacionados no reportaron beneficio clínico en estudios aleatorizados.⁵⁶ La quelación es un método para disminuir los agentes tóxicos por metales pesados. La evidencia muestra que este método no mejora significativamente los síntomas, pero tiene importantes efectos adversos por lo que no se recomienda su uso.⁵⁷

La acupuntura se ha usado para mejorar los síntomas de los pacientes con TEA, pero no hay evidencias ciertas que muestren mejorías clínicas significativas.⁶¹ El uso de vitaminas en el tratamiento de pacientes con síntomas autísticos inició en los años 50 del siglo pasado, con la administración de piridoxina (B6), en combinación con magnesio (B6-Mg). Las revisiones realizadas por la medicina basada en evidencia han mostrado que no es recomendable el tratamiento con Mg y B6 o ambas para pacientes con autismo. El trata-

miento con dietas libres de gluten y caseína no tienen un efecto mayor que el producido por un placebo.⁶² Hay reportes de pacientes con síntomas psicóticos por ingesta de gluten, pero claramente son anecdóticos.⁶³ Es importante mencionar que entre los pacientes con autismo hay no celíacos con sensibilidad al gluten con síntomas gastrointestinales y no intestinales al ingerir gluten, a pesar de presentar serologías negativas. Los pacientes con autismo y sensibilidad al gluten no celíacos, presentan mejoría en el hábito intestinal y en los síntomas no gastrointestinales, de la misma forma que los pacientes sin autismo.⁶⁴ La recomendación para los pacientes con autismo que tengan datos gastrointestinales atípicos, es hacer un abordaje buscando enfermedad celíaca o sensibilidad al gluten; si existe alguna de estas entidades se debe tratar con restricción, como los pacientes sin autismo. Por lo tanto, no se recomienda a los pacientes con autismo la restricción de la ingesta de gluten.⁶⁴

Otros tratamientos farmacológicos y alternativos que son administrados a los pacientes como citocinas, inmunomoduladores, ozono y células madre no se recomiendan por la falta de bioseguridad.^{65,66,67,68} Sobra decir que los tratamientos por cualquier vía de administración (oral, intravenosa, dérmica) tienen que ser aprobados por las agencias de seguridad sanitaria de cada país.

Pronóstico

Kanner siguió a 96 sujetos con autismo hasta la vida adulta y solo el 10% consiguió una vida independiente

con apoyos variables.⁶⁹ Tanto estudios clínicos como epidemiológicos a largo plazo han demostrado desenlaces desfavorables en cuanto a educación, vida independiente, empleo y relaciones interpersonales. Utilizando diferentes escalas para clasificar el desempeño de los pacientes, se reportan desenlaces pobre y muy pobre en el 48 a 78%, y solo una minoría logra tener una vida independiente o un empleo estable.⁷⁰ Entre los predictores de un desenlace desfavorable se encuentra la discapacidad intelectual y la epilepsia. La mortalidad en los pacientes con autismo es mayor que en la población general, con razón de momios (odds ratio en inglés, [OR]) de 2.56 (IC95%: 1.38-1.76). Este es mayor en hombres (2.87) que en mujeres (2.24), y es mayor entre pacientes con TEA con discapacidad intelectual (5.78) que con pacientes sin discapacidad intelectual (2.28). La esperanza de vida, en un estudio epidemiológico en Suecia, fue de 53.87 años, mientras que la de la población general es de 70.2 años.⁷¹ Un aspecto muy importante en el pronóstico es el involucrar en la estimulación del paciente con TEA a los padres de forma temprana.⁷²

Agradecimientos:

Agradecemos al Dr. Moisés Mercado su ayuda en la revisión de este manuscrito.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Sweileh WM, Al-Jabi SW, Sawalha AF, Zyoud SH. Bibliometric profile of the global scientific research on autism spectrum disorders. Springerplus. 2016;5(1):1480.
2. Kanner L. Irrelevant and metaphorical language in early infantile autism. Am J Psychiatry. 1946;103(2):242-6.
3. Down JL. Lettsomian lectures on some of the mental affections of childhood and youth. Br Med J. 1887;692:448-449.
4. Bleuler E. Dementia praecox oder gruppe der Schizophrenien. En: Aschaffenburg G, Editor. Handbuch der Psychiatrie. Leipzig: Deuticke; 1911.
5. Minkowski E. Etudes phénoménologiques et psychopathologiques. Paris: Coll. de l'Evolution Psychiatrique; 1933.
6. Gillberg C, Steffenburg S, Jakobsson G. Neurobiological findings in 20 relative gifted children with Kanner type autism or Asperger syndrome. Dev Med Child Neurol. 1987;29(5):641-9.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edition, text revision (DSM-IV-TR). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2000.
8. Bennett M, Goodall E. A meta-analysis of DSM-5 autism diagnoses in relation to DSM-IV and DSM-IV-TR. Rev J Autism Dev Disord. 2016;3(2):119-124.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
10. Caraveo J, Medina-Mora ME, Rascon ML, Villatoro R, Lopez EK, Juarez F et al. Características psicopatológicas de la población urbana adulta en México. Resultados de una Encuesta Nacional en Hogares. Anales del Instituto Mexicano de Psiquiatría. 1994:22-42.
11. Secretaría de Salud-Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Perfil Epidemiológico de la Salud Mental en México, México: Secretaría de Salud; 2012.
12. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, Charman T. 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):210-5.
13. Elsabbagh M, Divan G, Yun-Joo K, Shin-Kim Y, Kauchali S, Marcín C et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*. 2012;5(3):160-179.
 14. Fombonne E, Marcín C, Manero AC, Bruno R, Díaz C, Villalobos M et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, México: The Leon Survey. *J Autism Dev Disord*. 2016;45(5):1669-85.
 15. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004;113(5):e472-86.
 16. Rubeis SD, Buxbaum JD. Genetics and genomics of autism spectrum disorder: Embracing complexity. *Hum Mol Genet*. 2015;24:R24-R31.
 17. Bernier R, Galzio C, Xiong B et al. Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. *Cell*. 2014;158:263-276.
 18. Helsmoortel C, Vulto-van Silfhout AT, Coe BP, Vandeweyer G, Rooms L et al. A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP. *Nat Genet*. 2014;46:380-384.
 19. Kalscheuer VM, Fitzpatrick D, Tommerup N, Bugge M, Niebuhr E, Neumann LM et al. Mutations in autism susceptibility candidate 2 (AUTS2) in patients with mental retardation. *Hum Genet*. 2007;121:501-509.
 20. Huang TN, Chuang HC, Chow WH, Chen CY, Wang HF, Chou SJ et al. Tbr1 haploinsufficiency impairs amygdalar axonal projections and results in cognitive abnormality. *Nat Neurosci*. 2014;17:240-247.
 21. Notwell JH, Heavner WE, Dorbandi WE, Katzman S, McKenna WL, Ortiz-Londono CF et al. TBR1 regulates autism risk genes in the developing neocortex. *Genome Res*. 2016;26:1013-1022.
 22. Gillberg C, Steffenburg S, Jakobsson G. Neurobiological findings in 20 relative gifted children with Kanner type autism or Asperger syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1987;29(5):641-9.
 23. Artigas-Pallarés J, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M. El autismo síndrómico: II. Síndromes de base genética asociados a autismo. *Rev Neurol*. 2005;40(Supl 1):S151-62.
 24. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genome-wide analysis. *Lancet*. 2013;381:1371-9.
 25. Artigas-Pallarés J, Paula-Pérez I. Autismos que se 'curan'. *Rev Neurol*. 2016;62(Supl 1):S41-7.
 26. Courchesne E, Campell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: Age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*. 2011;1380:138-145.
 27. Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M, Coon H, Dinh E, Dawson G et al. Head circumference and height in autism: A study by the Collaborative Program of Excellence in Autism. *Am J Med Genet*. 2006;140:2257-2274.
 28. Scott JA, Schumann CM, Goodlin-Jones BL, Amaral DG. A comprehensive volumetric analysis of the cerebellum in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2009;2(5):246-257.
 29. Fantemi S, Aldinger KA, Ashwood P, Bauman ML, Blaha CD, Blatt GJ et al. Consensus Paper: Pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum*. 2012;11(3):777-807.
 30. Welsh JP, Ahn ES, Placantonakis DG. Is autism due to brain desynchronization? *Int J Dev Neurosci*. 2005;23:253-263.
 31. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):637-43.
 32. Surveillance report 2016. Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis (2011). NICE guidelines CG128 and Autism spectrum disorder in under 19s: support and management (2013) NICE guideline CG170. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg128/resources/surveillance-report-2016-autism-spectrum-disorder-in-under-19s-recognition-referral-and-diagnosis-2011-nice-guideline-cg128-and-autism-spectrum-disorder-in-under-19s-support-and-management-2013-nice-3448095398341>.
 33. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos del espectro autista. México: Secretaría de Salud; 2012.
 34. Gillberg C, Fernell E. Autism plus versus autism pure. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44:3274-3276.
 35. Malow BA, Katz T, Reynolds AM, Shui A, Carno M, Connolly HV et al. Sleep difficulties and medications in children with autism spectrum disorders: A registry study. *Pediatrics*. 2016;137(Suppl 2):S98-S104.
 36. Lucas-de la Cruz L, Martínez-Vizcaino V, Álvarez-Bueno C, Arias-Palencia N, Sánchez-López M, Notario-Pacheco B. Reliability and validity of the Spanish version of the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-SP) in school-age children. *Child Care Health Dev*. 2016;42(5):675-82.
 37. Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;135(1):8-28.
 38. Scahill L, Jeon S, Boorin SJ, McDougle CJ, Aman MG, Dziura J. Weight gain and metabolic consequences of risperidone in young children with autism spectrum disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(5):415-23.
 39. Reichow B, Barton EE, Boyd BA, Hume K. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;10:CD009260.
 40. Loovas OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol*. 1987;55(1):3-9.
 41. Fletcher-Watson S, McConnell F, Manola E, McConachie H. Interventions based on the Theory of Mind cognitive model for autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(3):CD008785.
 42. Mohammadzaheri F, Koegel LK, Rezaee M, Rafiee SM. A randomized clinical trial comparison between pivotal response treatment (PRT) and structured applied behavior analysis (ABA) interven-

- tion for children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(11):2769-77.
43. Reichow B, Steiner AM, Volkmar F. Social skills groups for people aged 6 to 21 with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;(7).
 44. Loovas OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol.* 1987;55(1):3-9.
 45. Sinha Y, Silove N, Hayen A, Williams K. Auditory integration training and other sound therapies for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;(12).
 46. Geretsegger M, Elefant C, Mössler KA, Gold C. Music therapy for people with autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;(6).
 47. Baum SH, Stevenson RA, Wallace MT. Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multisensory function in autism spectrum disorder. *Prog Neurobiol.* 2015;134:140-60.
 48. Farmer C, Butter E, Mazurek MO, Cowan C, Lianhart J, Cook EH *et al.* Aggression in children with autism spectrum disorder and a clinic-referred comparison group. *Autism.* 2015;19(3):281-91.
 49. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;(6).
 50. Perry R, Campbell M, Adams P, Lynch N, Spencer EK, Curren EL *et al.* Long-term efficacy of haloperidol in autistic children: Continuous versus discontinuous drug administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989;28(1):87-92.
 51. Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014;22(2):76-92.
 52. Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, Williams K, Woolfenden S. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3).
 53. Farmer C, Thurm A, Grant P. Pharmacotherapy for the core symptoms in autistic disorder: Current status of the research. *Drugs.* 2013;73(4):303-14.
 54. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jarero N, López-Arribas S. Autism and attention deficit hyperactivity disorder: Pharmacological intervention. *Rev Neurol.* 2013;57(Suppl 1):S205-10.
 55. Devnani PA, Hegde AU. Autism and sleep disorders. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(4):304-7.
 56. Hirota T, Veenstra-Vander Weele J, Hollander E, Kishi T. Antiepileptic medications in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(4):948-57.
 57. Aldenkamp A, Besag F, Gobbi G, Caplan R, Dunn DW, Sillanpää M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord.* 2016;(16).
 58. Nikvarz N, Alaghband-Rad J, Tehrani-Doost M, Alimadadi A, Ghaeli P. Comparing efficacy and side effects of memantine vs. risperidone in the treatment of autistic disorder. *Pharmacopsychiatry.* 2016;(14).
 59. Preckel K, Kanske P, Singer T, Paulus FM, Krach S. Clinical trial of modulatory effects of oxytocin treatment on higher-order social cognition in autism spectrum disorder: A randomized, placebo-controlled, double-blind and crossover trial. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):329.
 60. Tan ML, Ho JJ, Teh KH. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for children with specific learning disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(9).
 61. Williams KW, Wray JJ, Wheeler DM. Intravenous secretin for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005.
 62. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(6):572-5.
 63. Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, Mancardi M, Ruggieri M, Catassi C. Gluten Psychosis: Confirmation of a new clinical entity. *Nutrients.* 2015;7(7):5532-5539.
 64. Alonzo L, Zaragoza C, Colmenero I, Martinez MJ, Arcas J. Rasgos clínicos sugestivos del espectro autista como manifestación de sensibilidad al gluten no celíaca. *An Pediatr.* 2014;81:409-11.
 65. Cheuk DKL, Wong V, Chen W. Acupuncture for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;(9).
 66. Millward C, Ferriter M, Calver SJ, Connell-Jones JS, Stevenson SW, Silove N, Williams K. Chelation for autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015.
 67. Ozone therapy and its use in medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Cardiology.* 2016;136(2):145-146.
 68. James S, Stevenson SW, Silove N, Williams K. Chelation for autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;(5).
 69. Kanner L. *Childhood psychosis: initial studies and new insights.* New York: Winston/Wiley; 1973.
 70. Henninger NA, Taylor JL. Outcomes in adults with autism spectrum disorders: A historical perspective. *Autism.* 2012;17(1):103-116.
 71. Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, Larsson H, Lichtenstein P, Bolte S. Premature mortality in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry.* 2016;208:232-238.
 72. Oono IP, Honey EJ, McConachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;(4).