

Trastorno del espectro autista: una revisión para el médico de primer nivel de atención

Autism Spectrum Disorder: A Review for the First Level of Care Physician

Luis Ricardo Robles López,* Laura Raquel Hernández Barrios,* Berenice Peña Rosales,* Tania de la Rosa Arredondo,**
Parménides Guadarrama Ortiz***

Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) es un desorden del desarrollo complejo caracterizado principalmente por carencias en la comunicación y en la interacción social, así como por patrones de comportamiento, intereses o actividades repetidas y restrictivas. La prevalencia es mayor en niños. Se desconocen las causas exactas de las anomalías o irregularidades en las conexiones neuronales subyacentes a la enfermedad, pero etiológicamente el TEA se considera un padecimiento multifactorial. Se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos para explicar las manifestaciones del trastorno, entre los que destaca una alteración en el balance de señales excitadoras e inhibitoras mediadas por el glutamato y el ácido gamma amino-butírico (GABA), respectivamente, en circuitos que controlan funciones cognitivas como la memoria y aprendizaje. El tratamiento del TEA consiste en apoyo psicopedagógico y farmacológicos, cada caso debe ser individualizado. Esta revisión aborda aspectos relevantes de los mecanismos fisiopatológicos, características clínicas y terapéutica de este trastorno.

Palabras clave: autismo, trastorno del espectro autista, psiquiatría pediátrica, trastornos del desarrollo, neurología

Recibido: 18/05/2019
Aceptado: 09/08/2019

*Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, IPN, Ciudad de México.

**Departamento de Neuropsicología, CENNM, Ciudad de México.

***Departamento de Neurocirugía, CENNM, Ciudad de México.

Correspondencia:
Parménides Guadarrama Ortiz
investigacion.cientifica@cennm.com

Sugerencia de citación: Robles López LR, Hernández Barrios LR, Peña Rosales B, De la Rosa Arredondo T, Guadarrama Ortiz P. Trastorno del espectro autista: una revisión para el médico de primer nivel de atención. *Aten Fam.* 2019;26(4):150-157. <http://dx.doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2019.4.70790>

Summary

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex development disorder characterized mainly by deficiencies in communication and social interaction, as well as repeated and restrictive behavior patterns, interests or activities. Prevalence is higher in children. The exact causes of abnormalities or irregularities in the neural connections underlying the disease are unknown, but etiologically ASD is considered a multifactorial condition. Different pathophysiological mechanisms have been proposed to explain the manifestations of the disorder, including an alteration in the balance of excitatory and inhibitory signals mediated by glutamate and gamma amino-butyric acid, respectively, in circuits that control cognitive functions such as memory and learning. Treatment of ASD consists of psychological, pedagogical and pharmacological support, each case must be treated individually. This review addresses relevant aspects of the pathophysiological, clinical and therapeutic characteristics of this disorder.

Keywords: autism, autism spectrum disorder, pediatric psychiatry, developmental disorders, neurology

Introducción

El autismo ha generado durante los últimos años un interés creciente entre los profesionales de la salud y la población general, debido a un aumento en el número de casos diagnosticados a nivel global, sin embargo, el conocimiento de esta enfermedad aún es escaso en algunos médicos de primer contacto, quienes erróneamente identifican este padecimiento como una enfermedad con un fundamento primordialmente psicosocial; en este sentido, es importante

señalar que el autismo es un trastorno del neurodesarrollo complejo, con bases fisiopatológicas poco claras.¹⁻³

Actualmente, la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10, al igual que el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-V) han adoptado el término trastorno del espectro autista (TEA) para referirse a una alteración del desarrollo, concepto que engloba afecciones como el trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la infancia y trastorno generalizado del desarrollo no específico.⁴

Todas estas entidades comprendidas en el término TEA comparten un núcleo de manifestaciones que incluyen dificultades tempranas en la interacción social y comunicación, así como patrones de comportamiento, intereses y actividades repetitivas y restrictivas. Las alteraciones en el desarrollo del lenguaje, que antes eran consideradas como parte fundamental del trastorno, ahora se consideran como un fenómeno acompañante.^{4, 5}

El impacto de dicha enfermedad en los individuos afectados, en sus familias y en la sociedad generan una necesidad urgente por difundir y mejorar el entendimiento de los mecanismos subyacentes causantes del TEA, así como de sus características clínicas, con el objetivo de proveer una mejor atención médica basada en un diagnóstico oportuno, una referencia temprana y un tratamiento especializado integral que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes enfermos. Por tal motivo, en la presente revisión proveemos una breve actualización de los aspectos más relevantes del TEA con un enfoque dirigido a facilitar el estudio de este padecimiento entre los médicos familiares

y profesionales de la salud en formación, quienes tienen la responsabilidad, como personal de primer contacto, de identificar e iniciar el abordaje de dicho trastorno.

Epidemiología

El TEA fue inicialmente dado a conocer en 1943 por Leo Kanner quien estimó que existían entre cuatro y cinco casos por cada diez mil niños. En la década de 1980, el cálculo aumentó a siete por cada diez mil niños, para en el año 2000 el reporte fue de 67 por cada diez mil y hacia el año 2010 su incremento fue de 147 por cada diez mil infantes.^{2,6,7} Lo anterior, probablemente refleje una interacción entre el incremento real del número de individuos afectados y una mejora en los métodos de detección y diagnóstico del padecimiento.

Estudios epidemiológicos señalan que a la edad de ocho años, la prevalencia de TEA es de 14.6 por cada mil niños, afectando de forma significativamente mayor a niños que a niñas (23.6 y 5.3 respectivamente por cada mil infantes).^{7,8} El TEA puede formar parte del espectro clínico de otros padecimientos que tienen un origen fundamentalmente genético, entre los más comunes destacan el síndrome X frágil (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 300624) y la esclerosis tuberosa (OMIM 191100 y 613254), si se contemplan estos escenarios la prevalencia de autismo podría aumentar hasta cien veces.^{9,10}

En México no existen estudios epidemiológicos bien controlados ni un registro nacional que permita conocer la situación real del TEA. No obstante, existe un trabajo realizado en el estado de Guanajuato en el que se estimó que para el 2016, alrededor de 1% de la población infantil mexicana de ocho años

de edad padecía de TEA.¹¹ Actualmente, el número debe de ser mayor debido a los cambios en los criterios diagnósticos del DSM-V y de CIE-10, además de que existe un subregistro de este trastorno.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa exacta de las alteraciones neurobiológicas subyacentes al TEA, no obstante, etiológicamente este padecimiento se considera multifactorial debido al conjunto de factores genéticos y ambientales que contribuyen, en diferente proporción, al desarrollo de la enfermedad. En un porcentaje importante de casos existe una causa genética identificable, dicha causa está relacionada con el síndrome X frágil y la esclerosis tuberosa. Paralelo a ello, existen diferentes alteraciones cromosómicas, como variantes en el número de copias, traslocaciones o deleciones, así como mutaciones puntuales, mosaicismos poscigóticos y polimorfismos de un solo nucleótido que se han visto asociadas al desarrollo del TEA.¹² Lo anterior ha llevado a que algunos autores clasifiquen al autismo como primario y secundario.^{2,9,10,13} El autismo primario o idiopático es genéticamente inespecífico, con predominancia masculina, en 70% de los casos se acompaña de retraso mental y no presenta evidencias de algún marcador biológico constante que permita identificar el trastorno.⁹ A pesar de ello, estudios recientes proveen información sobre una posible asociación con la duplicación de la región 15q11-q13, de 1% a 3%, en este *loci* se encuentran genes que codifican para receptores específicos para el ácido gamma amino-butírico (GABA). El autismo secundario o sindromático, forma parte del espectro clínico de algunas afecciones neurológicas que frecuentemente cuen-

tan con una base genética (como las ya mencionadas) y representan entre 10 y 30% de los casos.^{9,10,14}

Otro factor probablemente causal es la presencia de mutaciones en genes que codifican para neuroliginas, especialmente la neuroligina 1 y 3, proteínas de membrana que tienen un papel importante en las sinapsis glutaminérgicas excitatorias y en la interacción con los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) para glutamato a nivel cerebeloso. Es probable que dichas mutaciones estén asociadas al patrón repetitivo de comportamiento que caracteriza al TEA, sin embargo, el entendimiento de su contribución sigue siendo incompleto.¹⁵

Se han identificado asociaciones con diferentes factores ambientales que podrían interactuar con los trastornos genéticos previamente descritos, e incrementar el riesgo de presentar la enfermedad. Muchos de ellos, se relacionan con alteraciones pre, peri y posnatales, los cuales impactan en el desarrollo cerebral durante los primeros meses de vida. Los factores más fuertemente asociados son la edad paterna y materna al momento de la concepción, así como la prematuridad; destacan la presencia de infecciones virales durante el embarazo (citomegalovirus, influenza, rubeola), obesidad y diabetes materna, asfixia perinatal, bajo peso al nacer, uso de fármacos anticonvulsivantes o antidepresivos durante la gestación (valproato de magnesio), deficiencia de zinc, deficiencia de vitamina D, exposición a neurotoxinas, entre otros factores.¹⁶

Fisiopatología

Se han podido documentar alteraciones macroscópicas en los cerebros de niños con autismo, destacando un crecimiento

en la corteza del lóbulo frontal y temporal así como un aumento de volumen en la amígdala.^{17,18} De forma microscópica, se ha observado una alteración en la distribución de las capas neuronales de diferentes áreas de asociación de la corteza cerebral, así como proliferación de dendritas y alteraciones en la formación de sinapsis, con zonas de hiper o hipo conectividad neuronal.^{17,18} Funcionalmente, los encéfalos de los niños con TEA se caracterizan por una disociación de las conexiones entre los centros de control y pequeños circuitos encargados de funciones cognitivas involucrados en el establecimiento de relaciones interpersonales, empatía y comunicación. También se propone una disfunción de las neuronas “espejo”, cuya función implica la observación e imitación de movimientos o gestos de otros individuos.^{17,18}

Una de las teorías más difundidas es la que establece que existe una desregulación de señales excitatorias e inhibitoras dentro de diferentes circuitos neuronales, las cuales están reguladas por los neurotransmisores GABA y glutamato.^{14,19,20} La señalización neurotransmisora excitatoria, a través de los receptores de glutamato, modula las funciones cognitivas tales como la memoria y el aprendizaje, las cuales se encuentran alteradas generalmente en el TEA.²¹⁻²³ El glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio, es ubicuo en todo el sistema nervioso central, desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro afectando la migración neuronal, diferenciación, supervivencia y sinaptogénesis.^{21,23} El glutamato también está involucrado en funciones como memoria y aprendizaje. Sin embargo, se ha demostrado que, en concentraciones excesivas, puede actuar como una potente neurotoxina

que conduce a la muerte neuronal y que puede jugar un papel relevante en la fisiopatología de algunos trastornos neuropsiquiátricos.²²⁻²⁴ Aunque el glutamato no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica, la concentración de glutamato en la sangre y el sistema nervioso central están estrechamente correlacionados.²²⁻²⁴ Se ha reportado que la concentración plasmática de glutamato es significativamente más alta en niños con TEA comparado con controles sanos y controles con discapacidad intelectual, lo cual ha sido corroborado en estudios post mortem en los que se han encontrado cambios anatómicos en la región del cerebelo y del hipocampo.²²⁻²⁴ Lo anterior apoya un papel importante de las alteraciones de la señalización por glutamato en la fisiopatología del autismo, no obstante, se requieren más estudios que permitan conocer desde un enfoque mecanístico las bases del origen del TEA.

Se ha sugerido, también, una relación entre la aparición de este trastorno con diferentes alteraciones cerebelosas. Se ha observado que los pacientes con TEA tienen diferentes grados de hipoplasia y atrofia cerebelar, así como disminución en el número de células de Purkinje en dicha estructura, aunado a un volumen reducido del vermis.²⁵

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El TEA es una alteración del neurodesarrollo que genera una discapacidad permanente en las personas que lo padecen. El término “espectro” se refiere a la amplitud de manifestaciones y grados de deterioro en las funciones psicosociales que presentan los pacientes con dicho trastorno.¹⁻⁴ Todos estos síntomas aparecen en los primeros tres años de edad, aunque existe un pequeño grupo que comienza con los síntomas desde el primer año de vida.^{26,27} De manera general, los síntomas de la enfermedad se pueden clasificar dentro de dos grandes rubros: los síntomas centrales o nucleares, y los síntomas secundarios. Por un lado, los síntomas nucleares consisten en habilidades disminuidas del lenguaje e interacción social, así como la presencia de comportamientos estereotipados y repetitivos. Los niños con trastorno autista se muestran como si vivieran en un mundo privado, lo cual causa una limitación al comunicarse e interactuar con los demás. Estos pacientes pueden llegar a presentar problemas en el desarrollo del lenguaje verbal y no verbal como gestos con manos, contacto visual y expresiones faciales.^{1-4,26}

Dentro de los patrones de lenguaje que presentan los niños con trastornos del espectro autista, se encuentra el lenguaje repetitivo o rígido, ecolalia y suelen tener conversaciones sin sentido.²⁶ También, pueden manifestar un vocabulario amplio pero limitado solo a alguna área o tema que les interese, o bien desarrollan la capacidad de leer tempranamente, pero sin comprender lo leído.¹⁻⁴ Cerca de 10% de los niños presentan habilidades en áreas específicas; algunos de los niños pueden presentar un monólogo sobre algún tema de interés, pero no son capaces de mantener una plática sobre el mismo.^{4,26}

Los niños con TEA no tienen dificultades en la atención visual sostenida, pero sí muestran dificultades en tareas más complejas que requieren de la selectividad y la alternancia de atención por lo que tienden a mostrar respuestas perseverativas.²⁸ En cuanto al funcionamiento ejecutivo se observan principalmente dificultades en la planeación de la vida diaria, por ejemplo, actividades de recreación o cocinar. También se han observado dificultades en la flexibilidad mental, esto ocasiona que las personas se adapten con dificultad a los cambios que ocurren constantemente en el ambiente,

Tabla 1. Criterios diagnósticos de TEA de acuerdo con DSM-V

Alteraciones en el dominio de comunicación social	Alteraciones en el dominio de comportamiento repetitivo e intereses restrictivos
Los pacientes deben presentar o haber presentado las siguientes manifestaciones: • Déficits en la reciprocidad social-emocional • Déficits en los comportamientos comunicativos no verbales empleados para la interacción social • Déficits en el desarrollo, mantenimiento y entendimiento de las relaciones interpersonales	Los pacientes deben presentar o haber presentado al menos dos de las siguientes manifestaciones: • Lenguaje, movimientos o uso de objetos estereotipados o repetitivos. • Insistencia en la monotonía, adherencia inflexible a la rutina, patrones rituales de comportamiento verbal y no verbal • Intereses altamente restringidos y fijos anormales en intensidad y focalización • Hiper o hiporreactividad a estímulos sensoriales, o interés inusual en aspectos sensoriales del ambiente

por lo que su nivel de ansiedad y estrés aumenta.²⁹

Por otro lado, entre las manifestaciones secundarias, los niños afectados pueden mostrar comportamientos de autolesión, hiperactividad, agresión y la concurrencia de desórdenes psiquiátricos como el trastorno generalizado de ansiedad y depresión mayor, todo lo anterior puede estar aunado a convulsiones. Los criterios diagnósticos más actuales propuestos por el DSM-V están basados en la presencia de algunas de las manifestaciones clínicas aquí descritas y se muestran en la tabla 1.

En más de 90% de los casos de TEA la exploración física es normal y mostrará signos de una persona sana, es recomendable tener en cuenta que a la mayoría de afectados por el TEA les desagrada el contacto físico lo cual dificulta la misma exploración.^{30,31}

De acuerdo con el DSM-V existen tres niveles de gravedad dentro del espectro autista:

Grado 1, “necesita ayuda”: la persona es capaz de hablar y establecer comunicación, pero dicha conversación resulta fallida y sus intentos por sociali-

zar son excéntricos y poco exitosos. Su comportamiento inflexible le dificulta al paciente la alternancia entre actividades; además, su autonomía se ve comprometida debido a problemas de organización y planificación⁴

Grado 2, “necesita ayuda notable”: los pacientes tienen un inicio limitado de interacciones sociales y hay una reducción en las respuestas o estas no son normales; la persona emite frases sencillas solo de intereses concretos y realizan una comunicación no verbal muy excéntrica.⁴

Grado 3, “necesita ayuda muy notable”: presenta aptitudes de comunicación verbal y no verbal, sus interacciones sociales son muy limitadas pues tiene una respuesta mínima a la apertura social. Su inflexibilidad de comportamiento al ser tan restringidos y repetitivos interfiere con su funcionamiento en todos los ámbitos.⁴

La Academia Americana de Neurología propone que el diagnóstico de los TEA debe iniciar con una prueba sobre cribado en todo niño menor de doce meses que no balbucee, que no imite o que no señale. Posteriormente,

si se encuentran indicadores de TEA, requiere que se realice una evaluación dirigida a la detección de los trastornos del desarrollo y poder realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías como deficiencia intelectual o trastornos de la comunicación. Finalmente, la última etapa del proceso de evaluación tiene como objetivo determinar el nivel de funcionalidad del niño con TEA.³²

También existen listas y cronogramas de uso parental cuya aceptación diagnóstica equipara las listas Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) y Childhood Autism Rating Scale (CARS), que pueden contribuir al seguimiento objetivo del progreso de los pacientes, ya que permite a los padres realizar una verificación de la progresión para la evaluación del tratamiento de autismo.^{33,34} En la tabla 2 se muestran las principales pruebas que se utilizan para el diagnóstico de los TEA; sin embargo, es importante señalar que, aunque todas están traducidas al español; muy pocas se han validado en población mexicana.³⁵

Actualmente, tanto el ADOS como el CARS se encuentran en su segunda versión (ADOS-2 y CARS-2), ambos cons-

Tabla 2. Pruebas diagnósticas para el trastorno del espectro autista

Prueba	Objetivo	Rango de edad
Coficiente del espectro autista	Identificar si el paciente tiene las características centrales del fenotipo autista	Adultos (>16 años) ³⁵ Adolescentes (12 - 15 años) ³⁶ Niños (4 - 11 años) ³⁷
Checklist for Autism in Toddlers (CHAT)	Instrumento de cribado para la detección de rasgos autistas en niños	18 meses ³⁸
CARS	Identificación de niños con autismo y determinación de la gravedad de los síntomas mediante puntajes cuantificables basados a través de la observación	> 2 años ³⁹
Entrevista para el diagnóstico de autismo revisas (ADI-R)	Entrevista semiestructurada que permite la evaluación de niños con sospecha de TEA	Edad mental > 2 años ⁴⁰
Escala de observación para el diagnóstico de autismo genera (ADOS-G)	Instrumento que permite la evaluación de conductas sociales y de comunicación de acuerdo con la edad cronológica y nivel de lenguaje	Edad mental > 2 años ⁴¹

tan de algoritmos altamente revisados que ayudan en la mejora diagnóstica del padecimiento.^{42,43}

Tratamiento

La línea de tratamiento para el TEA debe ser integral y abarca desde el área psicológica o psicoterapeuta (terapia cognitivo conductual y educación especial), hasta tratamientos farmacológicos y los clasificados como otros tratamientos.

Dentro del área farmacológica se han llegado a utilizar los siguientes medicamentos para tratar ciertos aspectos y manifestaciones psicosociales de la enfermedad, sin embargo, no todos han demostrado completamente su eficacia, por lo que se requieren más estudios para determinar si utilizarlos o no dentro en el abordaje terapéutico.⁴⁴

Antibióticos: existe un reporte de que el tratamiento con vancomicina es útil para controlar los problemas de comportamiento al momento de ser administrados para tratar afecciones de origen digestivo, pero al término del tratamiento existe una recaída en los síntomas por lo que aún es necesario ampliar los estudios con antibiotioterapia para el TEA. El resultado observado se fundamenta en que se ha encontrado que los síntomas de TEA están relacionados con alteraciones en la microbiota intestinal, pero aún se desconoce si esta asociación es causal.⁴⁵

Antipsicóticos: los principales antipsicóticos, comprobados mediante ensayos clínicos, que auxilian en el TEA son el aripiprazol y la risperidona. El aripiprazol es efectivo a corto plazo para la disminución de irritabilidad, hiperactividad y comportamientos estereotipados. Es necesario considerar los efectos adversos como ganancia de peso, sedación, tremor y hipersialorrea.⁴⁶

La risperidona ha demostrado ser útil para la prevención de recaídas. Entre los efectos adversos se encontraron ganancia de peso, aumento del apetito, ansiedad y fatiga.⁴⁷

Anticomociales: no existe evidencia de que los anticomociales, incluyendo valproato, lamotrigina, levetiracetam y topiramato, reduzcan la irritabilidad o la agitación. Se necesita mayor investigación, especialmente en el grupo con anormalidades epileptiformes.⁴⁸

Antidepresivos: los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina no muestran efecto para mejorar la interacción social, comunicación ni problemas conductuales en niños con TEA.⁴⁹ El uso de antidepresivos tricíclicos es controversial, un estudio con niños a quienes se le administró tianeptina mostró disminución de la irritabilidad, hiperactividad y lenguaje inapropiado, pero solo por la percepción de maestros y padres, en las escalas clínicas no tuvieron ningún efecto. También se reportaron efectos adversos significativos como mareo y disminución del nivel de actividad. En cuanto al clomipramina, se ha reportado que mejora la irritabilidad y los síntomas tipo obsesivo-compulsivo, pero no mejora la hiperactividad y el lenguaje inapropiado.⁵⁰

Otros tratamientos:

Vitamina D: es una vitamina que tiene una acción muy importante en el desarrollo y comunicación cerebral, así como en su homeostasis. Un ensayo clínico aleatorizado mostró que la administración de 300 UI vitamina D3/kg/día sin exceder 5000 UI/día mejora el puntaje en la escala CARS hasta por cuatro meses.⁵¹ En casos de esclerosis tuberosa asociada a autismo ha tenido buenas aceptaciones.⁵²

Estimulación transcraneal con corriente directa: es un procedimiento poco invasivo que ayuda en la función social y en el manejo de emociones. Una revisión sistemática de ensayos clínicos y reportes de casos demostró que su uso ha tenido buenos resultados con duración desde dos meses hasta un año. Dentro de los efectos adversos se reportaron irritación leve en el área de aplicación, es importante señalar que se deben analizar todas las contraindicaciones para que dicho procedimiento sea aplicado.⁵³

Moduladores de los receptores de glutamato: se ha demostrado su utilidad en varios ensayos preclínicos y clínicos. Se pueden modular los receptores de glutamato a diferentes niveles. 1. Modulación de la actividad del receptor GABA: hasta ahora el único medicamento aprobado por la FDA que actúa en los receptores GABA_B es el baclofeno, pero, tiene efectos adversos severos como hipotermia convulsiones, sedación, déficits cognitivos y taquiflaxia. 2. Moduladores de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) ionotrópicos: un ensayo clínico demostró que la d-Cicloserina es efectiva para el tratamiento de TEA en adolescentes y adultos jóvenes; la memantina mejora los síntomas nucleares y secundarios de TEA, según una revisión sistemática. 3) Inhibidores de la cinasa glicógeno sintasa 3: el litio ha mostrado ser eficaz en 43% de los pacientes con TEA mejorando los síntomas de euforia, manía o paranoia; el compuesto tideglusib se encuentra en fase II para el tratamiento de TEA en adolescentes.⁴⁴

Un tratamiento potencialmente efectivo frente a este padecimiento, es la terapia antipurinérgica con el uso de dosis bajas de suramina o surami-

na sódica.⁵⁴ La terapia con suramina ha mostrado resultados favorables en modelos con ratones en los que el comportamiento tipo autista y cambios neuropatológicos se ven corregidos con la administración semanal de este compuesto.⁵⁵ De acuerdo con los resultados obtenidos por Naviaux y colaboradores existe un porcentaje igual o mayor a 94% de recuperación en modelos de ratones con comportamiento similar a TEA, lo que se traduce en una mejora de los síntomas claves del autismo gracias a la administración de dosis bajas de suramina.⁵⁶ Este tratamiento es prometedor en humanos, pues ha demostrado mejoras significativas en el proceso cognitivo como el lenguaje, en procesos de interacción social y disminución sustancial de comportamientos restrictivos y repetitivos en estudios clínicos fase II.⁵⁷

Conclusiones

El trastorno del espectro autista es un trastorno complejo del desarrollo en niños, el aumento de la incidencia (prevalencia de esta patología) hacen que sea necesario determinar qué otros factores de riesgo existen para lograr una mejor prevención. Los métodos de diagnóstico como los instrumentos ADOS y CARS son considerados los mejores métodos diagnósticos del trastorno autista a nivel mundial.

El conocimiento de ambos métodos puede ampliar la capacidad de diagnóstico por parte de los médicos, permitiendo así, comenzar con un tratamiento multidisciplinario de manera oportuna. Si bien existen tratamientos prometedores, aún no existe un tratamiento totalmente eficaz. Por el momento, los anticomiciales son los que han tenido mejores resultados. La suramina es un tratamiento relativa-

mente nuevo que podría tener un gran futuro en la búsqueda de la cura de la enfermedad.

Referencias

- Arce CC, Mora Hernández LA, Mora GA. Trastornos del Espectro Autista. *Rev Med Cos Cen*. 2016; 73(621):773-9.
- Luciano K. Autism spectrum disorder. *JAAPA*. 2016;29(10):14-15.
- Kim H, Keifer CM, Rodriguez-Seijas C, Eaton NR, Lerner MD, Gadow KD. Structural hierarchy of autism spectrum disorder symptoms: an integrative framework. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(1):30-8.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-V. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-IV. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- Irrázaval M, Brokering W, Murillo G. Autismo: una mirada desde la psiquiatría de adultos. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2005;43(1):51-60.
- Christensen DL, Baio J, Van Naarden BK, Bilder D, Charles J, Constantino JN, 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*. 2016;65(3):1-23.
- Fuentes Biggi F, Ferrari Arroyo MJ, Boada Muñoz L, Touriño Aguilera E, Artigas Pallarés J, Belinchón Carmona M, et al. Guía de buena práctica para el tratamiento de los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol*. 2006;43(7):425-38.
- Cala O, Licourt D, Cabrera N. Autismo: un acercamiento hacia el diagnóstico y la genética. *Rev Ciencias Médicas*. 2015;19(1):157-8.
- Varela González DM, Ruiz García M, Vela Amieva M, Munive Baez L, Hernández Antúnez BG. Conceptos actuales sobre la etiología del autismo. *Acta Pediatr Mex*. 2011; 32(4):213-22.
- Fombonne E, Marcin C, Manero AC, Bruno R, Díaz C, Villalobos M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(5):1669-85.
- Persico AM, Napolioni V. Autism genetics. *Behav Brain Res*. 2013; 251:95-112.
- Dou Y, Yang X, Li Z, Wang S, Zhang Z, Ye AY, et al. Postzygotic single-nucleotide mosaicism contributes to the etiology of autism spectrum disorder and autistic traits and the origin of mutations. *Hum Mutat*. 2017;38:1002-13.
- Rogel Ortiz FJ. Autismo. *Gac Méd Mex*. 2005;141(2):143-7.
- Rothwell PE, Fuccillo MV, Maxeiner S, Hayton SJ, Gokce O, Lim BK, et al. Autism-associated neuroigin-3 mutations commonly impair striatal circuits to boost repetitive behaviors. *Cell*. 2014;158(1):198-212.
- Muhle RA, Reed HE, Stratigos KA, Veenstra VanderWeele J. The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(5):514-523.
- Fakhoury M. Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *Int J Dev Neurosci*. 2015;43:70-7.
- Park HR, Lee JM, Moon HE, Lee DS, Kim BN, Kim J, et al. A Short Review on the Current Understanding of Autism Spectrum Disorders. *Exp Neurobiol*. 2016;25(1):1-13.
- M, Nomura J, Ji X, Tamada K, Arai T, Takahashi E, et al. Functional significance of rare neuroigin 1 variants found in autism. *PLoS Genet*. 2017;13(10):1-28.
- Takarae Y, Sweeney J. Neural Hyperexcitability in Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci*. 2017;7(10):1-12.
- Cai J, Ding L, Zhang JS, Xue J, Wang LZ. Elevated plasma levels of glutamate in children with autism spectrum disorders. *Neuroreport*. 2016;27:272-6.
- Zheng Z, Zhu T, Qu Y, Mu D. Blood glutamate levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158688.
- Chen S, Xing Y, Kang J. Latent and abnormal functional connectivity circuits in autism spectrum disorder. *Front Neurosci*. 2017;11:125.
- Purcell AE, Jeon OH, Zimmerman AW, Blue ME, Pevsner J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurol*. 2001;57(2):1618-28.
- Rogers TD, McKimm E, Dickson PE, Goldowitz D, Blaha CD, Mittleman G. Is autism a disease of the cerebellum? An integration of clinical and pre-clinical research. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2013;7:15.
- Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestation of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(2-3):143-52.
- Bravo A, Vázquez J, Cuello CA, Calderón RF, Hernández Villalobos AM, Esmer C. Early manifestation of autism spectrum disorders. Experience of 393 cases in a child neurological centre. *Neurol*. 2012;27(7):414-20.
- Ray, P. Neuropsychological profile of children with autistic spectrum disorders. *J Ment Health Child Adolesc IDD*. 2013;4(3).
- Zwick GP. Neuropsychological assessment in autism spectrum disorder and related conditions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(4):373-379.
- Paquet A, Olliac B, Bouvard MP, Golse B, Vaire Douret L. The semiology of motor disorder in autism spectrum disorders as highlighted from a standardized neuro-psychomotor assessment. *Front Psychol*. 2016;12(7):1292.
- Veatch OJ, Veenstra Vanderweele J, Potter M, Pericak Vance MA, Haines JL. Genetically meanin-

- gful phenotypic subgroups in autism spectrum disorders. *Genes Brain Behav.* 2014;13:276-85.
32. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology.* 2000;55(4):468.
 33. Geier DA, Kern JK, Geier MR. A Comparison of the autism treatment evaluation checklist (ATEC) and the childhood autism rating scale (CARS) for the quantitative evaluation of autism. *J Ment Health Res Intellect Disabil.* 2013;6(4):255-67.
 34. Mahapatra S, Vyshedskiy D, Martinez S, Kannel B, Braverman J, Edelson SM, et al. Autism treatment evaluation checklist (ATEC) norms: A "growth chart" for ATEC score changes as a function of age. *Children.* 2018;5(2):25-37.
 35. Baron Cohen, S, Wheelwright, S, Skinner, R, Martin, J, Clubley E. The Autism Spectrum Quotient (AQ) : Evidence from Asperger Syndrome/ High Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *J Autism Dev Disord.* 2001;31(1):5-17.
 36. Baron-Cohen, S, Hoekstra, R.A, Knickmeyer, R, Wheelwright S. The Autism-Spectrum Quotient (AQ) —Adolescent Version. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(4):343-350.
 37. Auyeung B, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Allison C. The Autism Spectrum Quotient: Children's Version (AQ-Child). *J Autism Dev Disord.* 2008;38(7):1230-40.
 38. Baird G, Charman T, Cox A, Baron Cohen S, Swettenham J, Wheelwright S, Drew A. Screening and surveillance for autism and pervasive developmental disorders. *Arch Dis Child.* 2001;84(22):468-475
 39. Schoppler, E., Reichler, R.J., Dee Vellis, R.F, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord.* 1980;10:91-103
 40. Gotham K, Pickles A, Lord C. Standardizing ADOS Scores for a Measure of Severity in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2009; 39:693-705.
 41. Lecouteur A, Lord C, Rutter M. Autism Diagnostic Interview Revised. Los Angeles, CA:Western Psychological Services. 2003.
 42. Gotham K, Risi S, Pickles A, Lord C. The autism diagnostic observation schedule: revised algorithms for improved diagnostic validity. *J Autism Dev Disord.* 2007;37(4):613-27.
 43. Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the Childhood Autism Rating Scale to Diagnose Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2010;40(7):787-99
 44. Lacivita E, Perrone R, Margari L, Leopoldo M. Targets for Drug Therapy for Autism Spectrum Disorder: Challenges and Future Directions. *J Med Chem.* 2017;60(3):9114-41.
 45. Li Q, Han Y, Dy ABC, Hagerman RJ. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017;11(1):120.
 46. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6(CD009043).
 47. Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, Ketelaars CEJ, Buitelaar JK, van Engeland H, et al. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(11):1137-44.
 48. Hirota T, Veenstra Vanderweele 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.
 49. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD004677.
 50. Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, Williams K, Woolfenden S. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorder (ASD) in children and adolescents. *Chochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD008372.
 51. Saad K, Abdel Rahman AA, Elserogy YM, Al Atram AA, El-Houfey AA, Othman HAK, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018;59(1):20-9.
 52. Dos Santos EF, de Lemos RR, Bezerra DP, Mendes JR. Calcitriol reverses the down regulation pattern of tuberous sclerosis complex in an in vitro calcification model. *J Mol Neurosci.* 2018;64(1):140.
 53. Fernandes T, Alves AL, Santos NA. Transcranial direct current stimulation in autism: systematic review. *Psicol Teor Prat.* 2017;19(1):192-207.
 54. Naviaux RK, Zolkipli Z, Wang L, Nakayama T, Naviaux JC, Le TP, et al. Antipurinergic therapy corrects the autism-like features in the poly(IC) mouse model. *PLoS ONE.* 2014;8(3):e57380.
 55. Naviaux JC, Schuchbauer MA, Li K, Wang L, Risbrough VB, Powell SB, et al. Reversal of autism-like behaviors and metabolism in adult mice with single-dose antipurigenic therapy. *Transl Psychiatry.* 2015;4(e400):1-11
 56. Naviaux RK. Antipurinergic therapy for autism—An in-depth review. *Mitochondrion.* 2017;pii:S1567-7249(17)30262-3.
 57. Naviaux RK, Curtis B, Li K, Naviaux JC, Bright AT, Reiner GE, et al. Low-dose suramin in autism spectrum disorder: a small, phase I/II, randomized clinical trial. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(7):491-505