

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“ACTUALIZACIÓN SOBRE COMORBILIDADES MÉDICAS EN EL TRASTORNO DEL
ESPECTRO AUTISTA”**

Tesis sometida a la consideración de la comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Pediatría para optar por el grado y título de Especialista en Pediatría

NICOLE BINDA MUÑOZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio. San José, Costa Rica.

Octubre 2022

Dedicatoria

A mis pacientes por inspirarme y motivarme todos los días a ser mejor médico y persona.

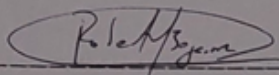
A Tita, que siempre está conmigo y que me enseñó la magia de una actitud positiva combinada con dar sin esperar nada a cambio.

A Marce, por su paciencia, apoyo y amor incondicional.

A mis amigos y familia por ser siempre los pilares de mi vida.

A mis compañeros de residencia, que convivieron conmigo estos años y que hicieron de este camino un lugar ameno.

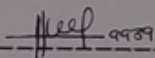
**"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado
y título de Especialidad en Pediatría"**



Dr. Roberto Bogarín Solano

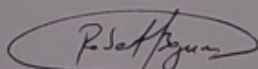
Coordinador

Programa de Posgrado en Pediatría.



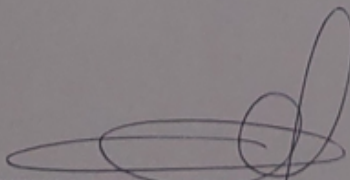
Dra. Lilliam Hoover Palma

Profesora Guía



Dr. Roberto Bogarín Solano

Lector o Lectora



Nicole Binda Muñoz

Sustentante

III

Contenido

III

Dedicatoria	II
Hojade aprobación	III
Tabla de contenido	IV
Resumen / Abstract	V
Lista de abreviaturas.....	VI
Objetivos	1
Metodología	2
Introducción.....	3
Marco Teórico	
Conocimientos actuales.....	4
Comorbilidad neurológica	7
Comorbilidad psiquiátrica	10
Comorbilidad alérgica	16
Comorbilidad gastrointestinal.....	18
Mortalidad	20
Conclusión	21
Bibliografía.....	22

Resumen

El trastorno del espectro autista es una condición del neurodesarrollo compleja que se caracteriza por su heterogeneidad. En los últimos 20 años se estima un aumento de su prevalencia en aproximadamente el 200%. Por lo que resulta una patología muy frecuente en las consultas médicas generales y pediátricas. Hoy en día se acepta que ésta es una enfermedad de cuerpo entero, de ahí la importancia de que los profesionales de la salud identifiquen el riesgo y/o coexistencia de morbilidades médicas en el paciente con TEA para su abordaje y tratamiento oportuno. Este documento reúne y analiza la información científica más actualizada con respecto a las comorbilidades médicas en este trastorno.

Abstract

Autism spectrum disorder is a complex neuro-developmental condition characterized by its heterogeneity. In the last 20 years, an increase in its prevalence is estimated at approximately 200%. Therefore, it is a very frequent pathology in general and pediatric medical practice. Today it is accepted that this is a whole-body disease, hence the importance of health professionals identifying the risk and/or coexistence of medical morbidities in patients with ASD for timely approach and treatment. This document brings together and discusses the most up-to-date scientific information regarding medical comorbidities in this disorder.

Abreviaturas

ABA Análisis Aplicado de la Conducta

ADI-R Entrevista para Diagnóstico del Autismo Revisada

ADOS 2 Escala de Observación para el Diagnóstico de Autismo

APA Asociación Americana de Psiquiatría

ATEC Escala de Evaluación de Tratamiento del Autismo

CDC Centro de Prevención y Control de Enfermedades

CFTMEA Clasificación Francesa de los Problemas Mentales del Niño y Adolescente

CY-BOCS-ASD Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale in Autism Spectrum Disorder

DSM IV Manual de Diagnóstico de Trastornos Mentales cuarta edición.

DSM V Manual de Diagnóstico de Trastornos Mentales quinta edición.

IGE Inmunoglobulina E

M-Chat Modified Checklist for Autism in Toddlers

MICC Modelo Integrativo Conductual

OMS Organización Mundial de la Salud

TCA Trastorno de la Conducta Alimentaria

TEA Trastorno del espectro autista

TEACCH Tratamiento y Educación de Niños con Autismo y Problemas Asociados de Comunicación

TGD Trastorno generalizado del desarrollo

TL Terapia de Lenguaje

TO Terapia Ocupacional

6-GSI6-Item Gastrointestinal Severity Index

Objetivos

Objetivo General

- Realizar una revisión de la literatura más actualizada de las comorbilidades médicas en el trastorno del espectro autista.

Objetivos Específicos

- Describir las principales características, manifestaciones clínicas, prevalencia y diagnósticos diferenciales de la comorbilidad neurológica en el trastorno del espectro autista.
- Identificar las principales características, prevalencia y diagnósticos diferenciales de la comorbilidad psiquiátrica en el trastorno del espectro autista.
- Determinar la prevalencia de comorbilidad alérgica y gastrointestinal en el autismo.
- Identificar la tasa de mortalidad y principales causas de muerte en el autismo.

Metodología

Se realizó una búsqueda avanzada en bases de datos digitales PUBMED, UptoDate, Google Scholar, Cochrane, Scielo y Pediatrics. Se indagó en publicaciones sobre comorbilidades médicas en el trastorno del espectro autista utilizando filtros temáticos a través de palabras clave como: autismo, comorbilidades psiquiátricas, trastornos convulsivos, encefalitis autoinmune, comorbilidades gastrointestinales, microbiota intestinal, probióticos, autoinmunidad, alergias, mortalidad. Al finalizar el proceso se seleccionó un total de 70 artículos y se procedió a la recopilación, organización y análisis respectivo para el desarrollo de este trabajo.

Introducción

El trastorno del espectro autista comprende un grupo de enfermedades que tienen en común las siguientes características: afectación de la interacción social, escasa actividad imaginativa, alteración de la comunicación verbal y no verbal, así como comportamientos estereotipados y repetitivos. Se trata de un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por su gran heterogeneidad, tanto desde el punto de vista neurobiológico como clínico (1).

La prevalencia a nivel mundial revela un aumento significativo en los últimos años. La Organización Mundial de la Salud analiza datos universales en países de Europa, Asia, América y África; y en este análisis concluyó que la prevalencia estimada era de 62/10.000, siendo esto el equivalente a 1 por cada 161 personas (2). En Estados Unidos en el 2020 se reportan incidencias tan altas como 1 caso por cada 54 personas según publicaciones del Centro de Prevención y Control de Enfermedades, lo que representa un aumento exponencial de un 200% en los últimos 20 años.

Según la Organización Mundial de la Salud, este aumento podría explicarse por la ampliación de los conceptos diagnósticos y a una mayor conciencia sobre la existencia del autismo, tanto a nivel de profesionales en salud como del público en general.

Este aumento desproporcionado en la prevalencia ha llevado a los profesionales de la salud a notar que existen varias comorbilidades médicas que se encuentran de manera pronunciada en estos individuos, y que las mismas afectan a todos los sistemas, convirtiendo al autismo en una enfermedad de cuerpo completo.

Es común que estas comorbilidades se manifiesten de manera atípica y que sean atribuidas erróneamente a problemas conductuales o que se clasifiquen como comportamientos típicos del autismo. Es de suma importancia que el profesional de salud aborde de manera correcta y prescriba tratamiento médico para estas comorbilidades, ya que esto impactará de forma significativa en la calidad de vida del paciente.

Marco Teórico

Conocimientos actuales

El trastorno del espectro autista lo podemos definir como la afectación de dos áreas: comunicación e interacción social y patrones repetitivos e intereses restrictivos. Su terminología de espectro nos indica que se trata de una afectación que varía ampliamente de persona a persona, por ello expertos en el tema describen esta variabilidad fenotípica como subgrupos de autismo, lo que refuerza la teoría de que no existe un único tipo de autismo, sino varios (3).

El DSM-V a diferencia del DSM- IV fusiona los diagnósticos previos de trastorno autista, síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo. A su vez el manual nuevo exige más detalle en la descripción de síntomas incluyendo gravedad actual de los mismos, alteración del lenguaje y déficit intelectual acompañante. Los criterios diagnósticos se volvieron no sólo más críticos sino también más específicos. Para cumplir con los criterios de TEA se debe tener alteración en las tres áreas de comunicación e interacción social (reciprocidad, comunicación no verbal y desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones), así mismo tienen que afectarse dos de las cuatro áreas de conductas e intereses restringidos (conductas repetitivas, poca tolerancia al cambio, intereses restringidos o hipo/hiper reactividad sensorial) (4, 5).

Según lo establecido por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) en el DSM-V el TEA se clasifica en tres niveles basándose en la severidad de los síntomas y en el grado de dependencia para las actividades cotidianas. De esta manera si el apoyo requerido es notable se clasifica en nivel 2 y si el apoyo es muy notable sería un nivel 3. La categorización genera mucha confusión y a menudo no se realiza de manera correcta por desconocimiento de la clasificación y del principio que establece que cada área de afectación debe de ser evaluada individualmente; es decir el paciente puede ser un grado 3 en comunicación por tener alto compromiso en esta área y a la vez ser un grado 1 en el área de conducta y patrones repetitivos (6). Otro concepto interesante es que el grado del autismo puede variar con el paso del tiempo, por lo tanto, un autista

grado 3 podría, con terapia adecuada, mejorar y reclasificarse en un grado 1 tras las intervenciones (7).

La última actualización en tema de criterios y clasificación se realizó en el 2013, lo que nos lleva a la suposición de que se avecinan nuevos cambios con el DSM-VI. Una reciente revisión en el 2020, de la CFTMEA, pretende clasificar al trastorno del espectro autista en una subdivisión denominada “trastornos invasivos o generalizados del desarrollo y del funcionamiento mental. (8) y propone cambios en la terminología. Por años el autismo ha sido vinculado con discapacidad, irreversibilidad y cronicidad sumándose a la conminuta descriptiva de la patología y generando inseguridad en los padres. Un ejemplo claro de esto se pone en evidencia con una encuesta realizada a la población TEA adulta en Londres donde la mayoría de los participantes no estaba de acuerdo con la palabra trastorno al estar vinculada con sinónimos de disturbio o perturbación y proponían la palabra condición (9).

Con respecto al diagnóstico temprano la recomendación de la APA, continúa siendo el tamizaje a los 18 y 24 meses (10). El screening más utilizado es el M-CHAT-R, cuestionario dirigido a padres y cuidadores a partir de los 16 meses y hasta los 30 meses, el cual presenta un valor predictivo alto si se analiza a la luz de la clínica y sintomatología (11). Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de herramientas para el diagnóstico, este sigue siendo tardío en la mayoría de los casos, con un promedio estimado a los 3.5 años. Una encuesta realizada en Londres a más de 500 cuidadores determinó que el 96% había notado atipias en la socialización en los primeros dos años de vida, sin embargo, solo un 7% consultó a un especialista antes del año y un 39% entre los 2 y los 5 años. La media de edad diagnóstica fue de 5 años, lo que representa un atraso en el diagnóstico de al menos 3 años (12). Un estudio reciente, llevado a cabo en Canadá con una población de 1872 niños con TEA habla de una edad diagnóstica promedio de 3.5 años con primeras preocupaciones por parte de los cuidadores al año de vida, es decir con una demora de al menos 24 meses para el diagnóstico (13).

Un diagnóstico temprano representa una mayor ventana de oportunidad para una intervención oportuna. En líneas de intervención existe el análisis de conducta

aplicado o ABA y proyectos como TEACCH que se basan en una enseñanza estructurada y especializada para TEA, ambos representan un tratamiento eficaz. El tratamiento óptimo y de mayor evidencia es el modelo integrativo conductual (MICC) que brinda un manejo integral y multidisciplinario por parte de terapia de lenguaje, ocupacional, neuro lingüística, psicología y psicopedagogía, entre otras. Estudios evidencian que una terapia con menos de 10 sesiones semanales se asocia a un peor pronóstico en calidad de vida, reportando que solo un 3% logran vida independiente, pero cuando el tratamiento era eficaz ese porcentaje aumentaba a un 15% y cuando era óptimo, con nivel cognitivo normal, el porcentaje que alcanzó empleo, con vida adulta independiente fue del 70% (14). El MICC además ha logrado una reducción significativa e impacto en comorbilidades como déficit de atención, ansiedad y síntomas obsesivo-compulsivos (15).

La comorbilidad se define como la presencia de una o más enfermedades y/o trastornos adicionales que coinciden con una enfermedad o trastorno primario. Una condición comórbida es un diagnóstico de segundo orden que tiene síntomas distintos del trastorno primario y que por ende se deben abordar y tratar de manera individual. Se estima que más del 80% de los pacientes con TEA tienen patologías médicas o psiquiátricas asociadas, un estudio en Suecia concluyó que solo al 4% de la población estudiada con TEA no se le identificó una comorbilidad adicional y que el 50% tenía cuatro o más comorbilidades (16, 17, 18).

Comorbilidad neurológica

El trastorno del espectro autista varía ampliamente en gravedad, pero es frecuente que el médico tratante lo aborde como un problema exclusivo del neurodesarrollo enfocándose únicamente en su comorbilidad neurológica.

Trastornos convulsivos

La incidencia de epilepsia en la población general es de 1 a un 3%, en el autismo esa cifra ronda del 5 al 46%, por lo que está claro que existe una correlación importante.

Un estudio italiano, que reclutó 345 pacientes con autismo, encontró una asociación de hasta un 24.9% con epilepsia incluyendo convulsiones febriles y otra del 23.5% con actividad epileptiforme subclínica (19).

Ya desde los años 90, con los primeros estudios, se reportaron incidencias similares del 20 al 30% donde se destacaba la concomitancia con discapacidad cognitiva y trastorno del lenguaje (20).

Metaanálisis recientes llegan a concluir que la incidencia de epilepsia es de 4.7% en población con TEA, pero es importante hacer distinción del tipo de crisis ya que en este mismo metaanálisis el porcentaje de crisis convulsivas complejas asociado a TEA es del 41% (21).

El diagnóstico es un reto debido a las semejanzas en el comportamiento propiamente del TEA como movimientos motores repetitivos y poca respuesta al llamado con mirada fija (19). El electroencefalograma permitiría el registro de estas actividades anormales aun siendo subclínicas, por lo que podría funcionar como un buen biomarcador de la función cortical.

Otra de las teorías es la existencia de un desequilibrio excitatorio/inhibitorio. Por medio de una espectroscopía de resonancia magnética se ha identificado en la población autista niveles menores de GABA. Estos niveles bajos de GABA en la población TEA se traducen en un déficit inhibitorio lo que correlaciona con el bajo umbral para convulsiones y mayor incidencia de esta patología en dicha población (22). Otros estudios apoyan esta teoría a nivel genético y lo explican como que una de las regiones cromosómicas más vinculada con autismo es la región 15q 11-13 misma en la que se ubican genes receptores GABA (23).

Se necesita ampliar estudios para aclarar la fisiopatología y su abordaje respectivo, aún existe mucha duda de si el tratamiento antiepiléptico debería de ser una norma en esta población, pero lo que el profesional de la salud debe tener claro es que la comorbilidad de trastornos convulsivos es frecuente y representa un riesgo importante, al ser identificada debe ser tratada con el objetivo de mejorar el comportamiento conductual y la calidad de vida (24).

Es probable que esta sea la razón del porqué las dietas cetogénicas han demostrado mejoría en el comportamiento de estos niños. Los cuerpos cetónicos libres actúan a través de la modulación de neurotransmisores aumentando los niveles de GABA y controlando las crisis convulsivas.

Neuroinflamación y Encefalitis

Las células de la microglía conforman la inmunidad del sistema nervioso central y desempeñan un papel importante frente a infecciones e inflamación cerebral (25).

Se habla de que un estado inflamatorio crónico de la microglía altera la sinapsis y reduce la conectividad cerebral, ambos hallazgos presentes en pacientes con TEA. (26).

La importancia de estas células en la fisiopatología del autismo se respalda tanto en estudios post mortem como en estudios mediante tomografía por emisión de positrones (PET) donde se muestra una activación mayor de la microglía. Cabe recalcar que estos estudios deben ser analizados con cautela ya que son poblaciones pequeñas, uno de 13 niños donde se encuentra mayor activación glial en el 69% de los casos (27) y el otro con una población de 11, donde se encuentra dicha activación en un 91% (28).

Existen casos descritos de encefalitis autoinmune con una presentación clínica aguda llamada “regresión autista” debido a las características clínicas similares como pérdida en las habilidades del lenguaje y la interacción social. Los casos descritos tienen positivo el anti-NMDA y resuelven los síntomas en los meses posteriores al tratamiento con inmunoglobulina y corticosteroides (25) (29). Entonces esta presentación de “síntomas autistas” requiere de un riguroso análisis de diagnósticos diferenciales que el profesional de la salud debe contemplar ya que, tiene tratamiento y reversibilidad. En el autismo esta limitación de la comunicación está presente toda la vida y nunca es una manifestación aguda posterior a un cuadro infeccioso.

Aspectos genéticos

Existe riesgo de recurrencia entre una misma familia de hasta un 30%. Dentro de las primeras revisiones publicadas con respecto al autismo en la época de los 50s,

Kanner y colaboradores, encontraron que los padres de niños con TEA tenían mayor desconfianza social, dificultad para el lenguaje pragmático y una preferencia por la rutina (30).

El riesgo de recurrencia en hermanos es de un 10% a un 20% y aumenta proporcionalmente al número de afectados llegando hasta un 35% en el tercer hijo afectado (31). Un estudio que incluyó a más de 2 millones de niños en Suecia comprobó un riesgo acumulado del 10% en hermanos de niños con TEA vs hermanos de niños sanos (32).

Comorbilidad psiquiátrica

El autismo se ha ligado históricamente a la patología psiquiátrica. Inicialmente se abordó como un problema mental. En 1926, Eugene Bleuler lo enmarca dentro de la esquizofrenia. Posteriormente Leo Kanner, en 1952, dio origen al término actual, al definirlo como un “trastorno autístico del contacto afectivo” (33, 34, 35).

Iniciando la década de los 90, la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), en la cuarta versión del Manual de Diagnóstico de Trastornos Mentales DSM IV, clasificó al autismo como un trastorno generalizado del desarrollo (TGD). Finalmente, en el 2013, APA, en el DSM V, lo definió como el espectro que conocemos hoy en día.

Por lo general es un especialista en el campo de la neurología, neurodesarrollo, psiquiatría o incluso psicología infantil, quien detecta por primera vez los síntomas. La comorbilidad psiquiátrica es muy frecuente y suele presentarse de manera múltiple en un subgrupo de la población TEA. Los datos de incidencia de la comorbilidad psiquiátrica van desde un 25%-84% (36). La patología psiquiátrica suele amplificar los síntomas conductuales del TEA como el aislamiento social, irritabilidad e impactar en la funcionalidad diaria.

Trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad

El trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad se caracteriza por la presencia de síntomas de desatención e hiperactividad que interfieren con el funcionamiento cotidiano. La prevalencia en la población neurotípica es de

aproximadamente un 7% pero se sabe que para el paciente con TEA esta asociación es mucho mayor (37). Se estima que el diagnóstico concomitante de TEA y TDAH es de un 25%-30% aproximadamente y que esta combinación supone un riesgo mayor de casi 4 veces ($OR = 3.8$) de asociarse con otra comorbilidad psiquiátrica (38). Otro de los hallazgos en ese mismo estudio fue que el trastorno mixto (inatención e hiperactividad) fue el más común con un 42%.

Realizar el diagnóstico de forma concomitante no es sencillo ya que existen elementos que generan confusión al clínico como es el caso de la selectividad de atención o intereses restrictivos del autista que pueden ser interpretados como falta de atención. La necesidad de cumplimiento de rutinas es otro factor que puede malinterpretarse como impulsividad. De hecho, previo al DSM-V en el 2013 no era posible agregar los dos diagnósticos de manera conjunta ya que eran considerados excluyentes. A partir de este cambio, múltiples revisiones vinculan ambos diagnósticos, incluso se han encontrado factores de riesgo en común, el uso de nicotina durante el embarazo y bajo peso al nacer por ejemplo (39). Incluso revisiones previas habían sugerido factores epigenéticos involucrados, en los clásicos estudios con gemelos monocigotos los cuales tenían un riesgo de hasta un 44% del diagnóstico comórbido (40).

La presencia comórbida de TDAH y TEA aumenta la severidad de la sintomatología propia del autismo. Se presenta un efecto aditivo con repercusiones tanto en el desempeño académico como en el funcionamiento adaptativo. (41).

Se puede sintetizar que estos dos diagnósticos coexisten y que de manera individual deben ser abordados desde la parte conductual y farmacológica en los casos necesarios.

Trastorno obsesivo compulsivo

El Trastorno Obsesivo Compulsivo se caracteriza por pensamientos intrusivos que componen la obsesión generando una respuesta en el individuo de realizar actos repetitivos considerados una compulsión. Tiene una incidencia general de 1.8% en la población pediátrica. Resulta frecuente la dificultad de diferenciar el TOC del TEA

incluso con las primeras versiones del DSM, al igual que con TDAH, no era posible realizar el diagnóstico de forma concomitante. Hoy en día se sabe que el diagnóstico de TOC en pacientes con TEA puede variar desde un 17% hasta un 40%(42). Hay estudios comparativos que hablan de TOC como comorbilidad en un 40.7% de los casos (41) y otras revisiones sistemáticas más recientes sitúan la concurrencia en un 22% a lo largo de toda la vida (43), números que coinciden con revisiones una década atrás con prevalencias de casi 18% (44).

El TOC y el TEA comparten la compulsividad como característica relevante, pero con una diferencia notoria por parte de la población con TEA ya que dicha compulsividad tiende a ser invariable, topográficamente igual y se realiza como un distractor ante una situación de estrés. Por otra parte, el TOC usualmente tiene un desencadenante, la compulsión sirve para evitar un evento temido y suele variar con el tiempo dependiendo del contexto (45).

En conclusión, a pesar del solapamiento de algunos síntomas si es posible diferenciarlos tanto a nivel cognitivo como conductual, para ello se pueden utilizar escalas pediátricas como la de Yale-Brown modificada para trastornos generalizados del desarrollo (CY-BOCS-ASD) y de esta manera hacer la distinción entre una patología comórbida o de un diagnóstico diferencial propiamente. El médico tratante debe tener en cuenta que la enfermedad comórbida representa una mayor morbilidad, mayores consultas a centros hospitalarios y mayor uso de farmacoterapia.

En un estudio comparativo del 2019 se analizaron las dimensiones obsesivo-compulsivas entre los pacientes con TEA y los TEA + TOC y concluyó síntomas de malestar, mayor frecuencia y una interferencia mayor en la actividad diaria en el grupo que presentaba la comorbilidad versus el TEA exclusivamente(42).

Ansiedad

La ansiedad está dentro de las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes asociadas a TEA pediátrico. Se habla de prevalencias tan altas como el 60%, sin embargo, existe gran variabilidad en el diagnóstico debido a los diferentes métodos de evaluación y presentación de los síntomas. Para la población neurotípica la prevalencia

es de un 4% en promedio y se presenta más en mujeres que hombres con una relación de 3 a 1. La ansiedad en esencia es un miedo desproporcionado que genera disfunción en el individuo. En el TEA debido a su aislamiento y conducta atípica habitual, es lógico que se asocie o confunda con fobias sociales. Lo anterior ha sido comprobado en metaanálisis donde la prevalencia para ansiedad social en TEA es de un 20% (43).

Al ser una patología tan común y de presentación altamente variable, la ansiedad suele ser subvalorada o ignorada por el profesional de salud. Un estudio español que analiza más de 100 individuos concluye que al aplicar los criterios del DSM-5 para el diagnóstico de trastorno ansioso en pacientes con TEA, la prevalencia alcanza cifras de hasta el 42%, mientras que al no aplicarlos la comorbilidad con ansiedad se estableció en apenas el 22% de ellos, poniendo en evidencia que la comorbilidad en años anteriores estaba subdiagnosticada (41). También se ha visto mayor relación entre un coeficiente intelectual alto y síntomas más graves de ansiedad, y dicha presentación es mayor en mujeres que en hombres (46).

La ansiedad se convierte en un factor importante usualmente subdiagnosticado principalmente por los problemas de comunicación en la población TEA y que influye en su calidad de vida. Desafortunadamente la mayoría son diagnosticados de forma tardía en la adolescencia por falta de clarificación con respecto a pruebas específicas para esta población. Pero al igual que en la población neurotípica requiere farmacoterapia dependiendo de la severidad y su falta de tratamiento impacta de manera directa en su funcionalidad diaria.

Existe un subgrupo de pacientes TEA que mejora la sintomatología ansiosa con terapias de integración sensorial lo que refuerza la teoría de que existe relación entre la ansiedad y la hiperreactividad sensorial presente en algunos pacientes (47).

En general lo que resaltan los distintos autores es la importancia de considerar la comorbilidad como causa del empeoramiento en la sintomatología TEA.

Trastornos de la conducta alimentaria

Se habla de TCA cuando hay una alteración persistente en el consumo de los alimentos y que causa un deterioro de la salud física y psicosocial. El porcentaje en la población general es bajo de 0.2%, sin embargo, estudios en población TEA describen una prevalencia más elevada.

Se ha demostrado alteración en la conducta alimentaria en casi un 90% de los niños con TEA. La selectividad alimentaria presente en el TEA no es catalogada propiamente como un trastorno de la alimentación y suele ser lo más frecuente que encontramos en esta población. Algunas de las características clínicas propiamente del TEA se presentan también en los pacientes con TCA, específicamente el tipo Anorexia Nerviosa, por ejemplo, los comportamientos repetitivos y limitados además del aislamiento social. Se ha visto una prevalencia promedio de la comorbilidad en un 5% (48). Existen estudios que arrojan números más altos, pero con un sesgo enorme ya que son realizados en población femenina exclusivamente, como es el caso de un estudio en mujeres adolescentes TEA, en el que se identifica un riesgo de padecer un TCA un 27% mayor que en la población general (49).

El diagnóstico concomitante es complejo y suele ser subdiagnosticado. Existe un número importante de pacientes mujeres en las que se realiza el diagnóstico de TEA posterior a su diagnóstico inicial de anorexia nerviosa. Es por ello, que el médico o personal de la salud que se enfrente a un TCA siempre debe de indagar en la historia del desarrollo y considerar el diagnóstico de TEA concomitante. Por otra parte, los patrones restrictivos de los TEA no suelen llevarlos a una desnutrición proteico-calórica por lo que llegar a esa presentación clínica debe de ser una bandera roja para descartar un TCA asociado (47).

Depresión, autoagresión, autolesión y suicidio.

La depresión es de las patologías psiquiátricas más estudiadas y diagnosticadas en la población neurotípica. Al igual que las previas mencionadas se relaciona con TEA en un porcentaje mayor que en el resto de la población. Según un metaanálisis reciente se estima una prevalencia de hasta el 23% en la población adulta con TEA (43).

El reto más grande es la poca expresividad que pueden tener estos pacientes para comunicar su estado de ánimo, por lo que cambios bruscos en intereses fijos y mayor irritabilidad de la usual podrían ser señales inespecíficas de la asociación de esta y otras comorbilidades.

Con respecto al suicidio, este representa un porcentaje de un 0.17% en la población TEA, se han identificado como factores de riesgo el sexo masculino, múltiples comorbilidades psiquiátricas y un factor estresor desencadenante (50).

Se descarta que la autoagresión sea un criterio clínico para el diagnóstico de TEA. Existen pocos estudios al respecto, si bien hay revisiones sistemáticas que asocian las autolesiones y suicidio con la población TEA, estas tienen como limitación importante que no se incluyen comorbilidades y que analizan en su mayoría población adulta (51). Por ende, no se puede establecer una relación directa entre el TEA y mayor riesgo de suicidio como tal si no se establece la posibilidad de que este evento sea secundario a otra patología psiquiátrica comórbida como la depresión(52).

Debe volverse una prioridad para el médico tratante descartar una patología concomitante cuando aborda a un paciente autoagresivo con TEA o no, ya que, en etapas tempranas de la edad pediátrica, estas conductas podrían ser secundarias a patologías médicas no tratadas como es el caso de alergias tanto respiratorias como gastrointestinales. Además, ser minuciosos en el diagnóstico concomitante de depresión o TDAH ya que estas patologías por aparte si suman un riesgo importante para suicidio.

Comorbilidades alérgicas

A lo largo de los años se ha hecho más notable que las enfermedades alérgicas son más prevalentes en individuos con TEA que en la población general. Estas enfermedades alérgicas incluyen rinitis, dermatitis atópica y alergias alimentarias. Estas manifestaciones parecen tener relación directa con la gravedad del autismo y pueden expresarse como problemas en el comportamiento o irritabilidad.

Inmunidad en el autismo

Está claro que el sistema inmune juega un papel importante en el autismo. Se han reportado alteraciones tanto a nivel del sistema innato como adaptativo. Un ejemplo claro son las citocinas, proteínas encargadas de la intensidad de la respuesta inmune, las cuales se encuentran aumentadas en la población con TEA(53).

Continuando a nivel celular este alto índice de patología alérgica podría estar relacionado con una sobre activación de mastocitos. Hoy en día se sabe que estas células se localizan en todo el cuerpo y contribuyen con el proceso inflamatorio y por ende aumentan la respuesta alérgica. Se ha reportado evidencia de mastocitosis 10 veces mayor que en la población general. Un estudio de 41 pacientes lo confirmó a través de diagnósticos indirectos de mastocitosis como urticaria pigmentosa (54).

Por otra parte, la activación de la cascada inflamatoria podría potenciarse por medio de mecanismos mediados por IgE. Esta inmunoglobulina está relacionada con hipersensibilidad tipo I y presenta sus manifestaciones clínicas con brotes cutáneos ya sea urticaria o angioedema, síntomas respiratorios como rinitis, broncoespasmo y en menos casos anafilaxia (55). Los resultados sugieren una elevación en ciertos fenotipos de autismo. En un estudio argentino, con una muestra de 30 pacientes, aproximadamente el 65% tenía valores de IgE superiores a lo normal. (56). Esto concuerda con estudios previos donde se identificaron porcentajes del 66.7% de los pacientes TEA con niveles de IgE también superiores a lo normal (57).

Se habla de que aproximadamente un 60% de los pacientes con TEA asocia enfermedades alérgicas, siendo alergias alimentarias la principal, con un 11% de prevalencia vs un 4.5% en la población neurotípica (58).

Metaanálisis concluyen que niños con diagnóstico de autismo tienen un 66% de posibilidades de tener rinitis alérgica (59). Múltiples estudios y revisiones llegan a las mismas conclusiones. En un estudio comparativo se identificó que el 80% de pacientes con Asperger tienen atopia asociada (60). De la misma manera estudios previos comparativos, ya reportaban historia de atopia en los pacientes con autismo hasta en un 30% comparado con el 2% en los controles (61).

Los estudios más controversiales versan en torno a la patología asmática. Uno de los estudios más grandes realizado en California con 560 participantes TEA contradice la literatura, dado que no encontró una prevalencia aumentada de asma. Es interesante ya que este es el único estudio que toma en cuenta los antecedentes heredofamiliares para asma y atopia los cuales están presentes en porcentajes equitativos entre casos y controles, quitando ese sesgo importante de los estudios previos (62).

Comorbilidades gastrointestinales

La patología gastrointestinal, debido a su diversidad y a las manifestaciones clínicas atípicas en la población TEA, ha sido reportada con prevalencias que van de un 9% a un 70% (63). Se ha identificado desde constipación hasta alergias alimentarias. Esta población es conocida por sus problemas sensoriales que afectan en mayor o menor medida los hábitos de alimentación, pero desde luego no se pueden atribuir todas las manifestaciones gastrointestinales al autismo como tal, sino más bien tratar de identificar una condición comórbida y tratarla.

Microbiota intestinal y rol de los probióticos

El microbioma intestinal, de manera general, se compone de comunidades microbianas dominantes como es el caso de Firmicutes y Bacteroidetes que representan entre ambas más del 90% de la flora normal y los lactobacillus que representan menos del 5%. Se ha visto que esta relación está invertida en la población autista. Además, se ha identificado que un aumento en los Bacteroidetes se relaciona con enfermedad atópica (64).

Los probióticos brindan estabilidad a la barrera intestinal, estimulan inmunidad por medio de IgA y restablecen la flora intestinal (65). Un estudio egipcio que utilizó escalas para índice de severidad gastrointestinal (6-GSI) y las correlacionó con el puntaje de evaluación de comportamiento en TEA (ATEC), observó una mejoría en síntomas posterior a 3 meses de tratamiento con probióticos (66). Estudios anteriores

también correlacionaron alteraciones en la simbiosis intestinal con el grado de severidad de autismo. Específicamente en un estudio en Arizona donde se analizaron 57 pacientes, se encontró en esta población menores niveles de Bifidobacterium, bacteria que se ha relacionado con un factor protector para la atopia (67).

Se concluye entonces que hay una relación importante entre el microbioma intestinal y la severidad de los síntomas gastrointestinales y esto a su vez impacta no solo en la calidad de vida sino también en la funcionalidad del paciente con TEA. Por ende, es interesante plantear el uso de probióticos como un tratamiento coadyuvante en este fenotipo de pacientes.

Mortalidad

Una de las primeras preocupaciones de los padres al darles el diagnóstico de autismo son las implicaciones a futuro que representa ese diagnóstico.

Uno de los estudios más grandes realizado en población con TEA, donde se analiza un total de 27.122 pacientes entre 1987 y 2009 en Suecia, concluyó altos índices de mortalidad. El estudio fue cohorte donde los casos controles se definieron según sexo, edad y lugar de residencia. Se observó que en dicho periodo fallecieron 706 personas con TEA para un promedio de 2.60% versus un 0.9% para los casos controles. Es decir, el riesgo de muerte fue 2,5 veces superior en la población con TEA. Además, se encontró que los pacientes con alto funcionamiento tienen una tasa de suicidio más elevada, descrita en promedio 9 veces mayor (68).

Por otra parte, el bajo funcionamiento o déficit cognitivo se asocian con muertes por epilepsia. En un metaanálisis se encontró que en pacientes TEA menores de 12 años la incidencia de epilepsia era cercana al 2% y que aumentaba en un 20% en mayores de 12 años, y que dicho diagnóstico comórbido era responsable de un 7 a 30% de las muertes (69).

En los Estados Unidos, un estudio con población TEA, de carácter retrospectivo, analizó las causas de muerte e identificó que la media de edad de muerte en esta

población era de 36.2 años. El 30% de las muertes fueron por accidentes y fue mayor en la población menor de 15 años, siendo el ahogamiento la causa principal (70).

Está claro que las deficiencias en comunicación e interacción social presentes en esta población representa todo un reto para el médico y es probable que este aspecto influya directamente en la atención subóptima que reciben estos pacientes en los servicios de emergencias o centros de atención primaria (71).

Conclusión

El paradigma actual en el manejo y abordaje del paciente con Trastorno del Espectro Autista nos lanza el reto de conceptualizar esta enfermedad como un trastorno del cuerpo entero, con la integralidad que esto demanda, dada la creciente evidencia de comorbilidades neurológicas, psiquiátricas, autoinmunes y gastrointestinales. Está bien establecido que la comorbilidad médica es mucho mayor en la población TEA que en la población general. El obstáculo más grande en esta población es la dificultad en la comunicación afectiva y la presentación clínica atípica de muchas de las enfermedades comunes, esto lleva lamentablemente a una atención desigual y subóptima. Es importante recalcar que los comportamientos autolesivos, posturas extrañas, cambios agudos en la alimentación o el comportamiento no son parte del diagnóstico de autismo y podrían ser la primera señal de una condición médica asociada.

Está claro que este tema plantea controversia y un sinnúmero de preguntas que demandan a la sociedad y a la academia más investigaciones para generar nuevo conocimiento y respuestas que nos permitan impulsar programas de abordaje integral con el objetivo de potenciar a la persona con TEA hacia sus máximas capacidades en todos los ámbitos de la vida desde edades tempranas. Debe ser una prioridad en nuestro quehacer clínico el abordaje integral, para responder de mejor manera a las necesidades de las personas con autismo, sus familias y su comunidad.

Bibliografía

1. Fernández-Mayoralas DAL, Fernández-Perrone A. Trastornos del espectro autista. Puesta al día (I): introducción, epidemiología y etiología. *Acta Pediatr Esp*. 2013;71(8): e217–23.
2. Elsabbagh M, Divan G, Koh Y-J, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* [Internet]. 2012;5(3):160–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.239>
3. Hervás A, Pont C. Desarrollo afectivo-sexual en las personas con trastornos del espectro autista. *Revista Medicina*. 2020; 80:7–11.
4. Botero D, Palacio JD, Arroyave P, Piñeros S. Implicaciones clínicas de los cambios del DSM-5 en psiquiatría infantil. Fortalezas y debilidades de los cambios. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;45(3):201–13.
5. Nazeer A, Ghaziuddin M. Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2012;59(1):19–25, ix. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2011.10.007>.
6. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2018; 190:91–104. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>.
7. Shattuck PT. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics* [Internet]. 2006;117(4):1028–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-1516>.
8. Lasa A. Reflexiones y debates sobre el autismo. *Revista asociación pediátrica neuropsiquiatría*. 2021;41(139):229–65.
9. Kenny L, Hattersley C, Molins B, Buckley C, Povey C, Pellicano E. Which terms should be used to describe autism? Perspectives from the UK autism community. *Autism* [Internet]. 2016;20(4):442–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1362361315588200>.
10. Americana De Psiquiatría A. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013.
11. Rojas V, Rivera A, Nilo N. Actualización en diagnóstico e intervención temprana del Trastorno del Espectro Autista. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2019;90(5):478–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i5.1294>.

12. Crane L, Chester JW, Goddard L, Henry LA, Hill E. Experiences of autism diagnosis: A survey of over 1000 parents in the United Kingdom. *Autism* [Internet]. 2016;20(2):153–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1362361315573636>.

13. Siddiqua A, Janus M, Mesterman R, Duku E, Georgiades K, Saxena F, et al. Primary care provider and child characteristics associated with age of diagnosis of autism spectrum disorder: A population-based cohort study. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2022;52(7):2896–910. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-021-05165-8>.

14. Grañana N. Espectro autista: una propuesta de intervención a la medida, basada en la evidencia. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2022;33(4):414–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.06.006>.

15. Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;5(10):CD009260. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009260.pub3>

16. Isaksen J, Bryn V, Diseth TH, Heiberg A, Schjølberg S, Skjeldal OH. Children with autism spectrum disorders -- the importance of medical investigations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013; 17:68–76.

17. Lundström S, Reichenberg A, Melke J, Råstam M, Kerekes N, Lichtenstein P, et al. autism spectrum disorders and coexisting disorders in a nationwide Swedish twin study. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2015;56(6):702–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpp.12329>.

18. Casanova MF, Frye RE, Gillberg C, Casanova EL. Editorial: Comorbidity and autism spectrum disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020; 11:617395. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.617395>

19. Parmeggiani A, Barcia G, Posar A. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev*. 2010;32(9):783–9.

20. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics* [Internet]. 1991;88(6):1219–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.88.6.1219>.

21. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2018;60(1):19–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13598>
22. Puts NAJ, Wodka EL, Harris AD, Crocetti D, Tommerdahl M, Mostofsky SH, et al. Reduced GABA and altered somatosensory function in children with autism spectrum disorder. *Autism Res* [Internet]. 2017;10(4):608–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1691>
23. Munoz-Yunta J, Ortiz T, Palau-Baduell M. Magneto encephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-on set autism spectrum disorders. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(3):626–34.
24. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* [Internet]. 2005;36(1):15–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/155005940503600105>.
25. Kern JK, Geier DA, King PG, Sykes LK, Mehta JA, Geier MR. Shared brain connectivity issues, symptoms, and comorbidities in autism spectrum disorder, attention deficit/hyperactivity disorder, and Tourette Syndrome. *Brain Connect*. 2015; 5:321–35.
26. Rodriguez JI, Kern JK. Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. *NeuronGliaBiol* [Internet]. 2011;7(2–4):205–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S1740925X12000142>.
27. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010;68(4):368–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.024>.
28. Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, et al. Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2012;42(12):2569–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-012-1513-0>.
29. Marques F, Brito MJ, Conde M, Pinto M, Moreira A. Autism spectrum disorder secondary to enterovirus encephalitis. *J Child Neurol* [Internet]. 2014;29(5):708–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073813508314>.

30. Kanner L, Eisenberg L. Early infantile autism, 1943-1955. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc* [Internet]. 1957;(7):55-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4159/harvard.9780674367012.c2>.
31. Cafiero PJ, Gómez De La Fuente I, Napoli S, Vitale P, Rodríguez E. Estudio de riesgo de recurrencia de trastorno del espectro autista (TEA) en hermanos de niños con diagnóstico TEA. *Med infant*. 2019;5-9.
32. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM. A. The familial risk of autism. *JAMA*. 2014; 311:1770-7.
33. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr*. 1968;35(4):100-36.
34. Shattuck PT, Seltzer MM, Greenberg JS, Orsmond GI, Bolt D, Kring S, et al. Change in autism symptoms and maladaptive behaviors in adolescents and adults with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2007;37(9):1735-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-006-0307-7>.
35. Minkowski E (eugene) b. 1885, Targowla R, Ziadeh S. A contribution to the study of autism: The interrogative attitude. *PhilosPsychiatr Psychol* [Internet]. 2001;8(4):271-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1353/ppp.2002.0020>
36. Arnold S, Foley K-R, Hwang YIJ, Richdale AL, Uljarevic M, Lawson LP, et al. Cohort profile: The Australian longitudinal study of adults with autism (ALSAA). *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(12): e030798. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030798>.
37. Thomas R, Sanders S, Bscpod MPH, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Metaanalysis. *PEDIATRICS*. 2015;135(4):994-1001.
38. Zablotzky B, Bramlett MD, Blumberg SJ. The co-occurrence of autism spectrum disorder in children with ADHD. *J AttenDisord* [Internet]. 2020;24(1):94-103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1087054717713638>.
39. Artigas- Pallarés J. Autismo y trastorno del déficit de atención/hiperactividad convergencias y divergencias. *GenéticaRevista Neurol*. 2013;57: S155-61.
40. Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, Gillberg C, Anckarsäter H. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2010;167(11):1357-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10020223>.

41. Rico-Moreno J, Tárraga-Mínguez R. Comorbilidad de TEA y TDAH: revisión sistemática de los avances en investigación. *Anpsicol* [Internet]. 2016;32(3):810. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.32.3.217031>.
42. Ortiz AE, Espelt C, Rosa M, Puig O, Lázaro L, Calvo R. Identificando compulsiones en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista. *Revpsiquiatriainfanto-juv* [Internet]. 2019;36(4):24–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31766/repisj.v36n4a4>.
43. Hollocks MJ, Lerh JW, Magiati I, Meiser-Stedman R, Brugha TS. Anxiety and depression in adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2019;49(4):559–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291718002283>.
44. Steensel FJ, Bögels SM, De Bruin EI. Psychiatric comorbidity in children with autism spectrum disorders: A comparison with children with ADHD. *Journal of child and family studies*. 2013;22(3):368–76.
45. Martínez-González AE, Piqueras JA, Pineda-Sánchez D. Similitudes y diferencias en la sintomatología obsesivo-compulsiva y autista: aportaciones desde la neurociencia. *Rev Mex Neuroci*. 2016;17(5).
46. De la Iglesia Gutiérrez M, Olivar Parra J-S. Revisión de estudios e investigaciones relacionadas con la comorbilidad diagnóstica de los Trastornos del Espectro del Autismo de Alto Funcionamiento (TEA-AF) y los trastornos de ansiedad. *Anpsicol* [Internet]. 2012;28(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.28.3.124881>.
47. García Alonso Navarrete MA. Integración sensorial para reducir la ansiedad en trastornos del espectro autista. *Inventio* [Internet]. 2021;17(41). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.30973/inventio/2021.17.41/1>.
48. Lugo-Marín J, Magán-Maganto M, Rivero-Santana A, Cuellar-Pompa L, Alviani M, Jenaro-Rio C, et al. Prevalence of psychiatric disorders in adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Res Autism SpectrDisord* [Internet]. 2019; 59:22–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2018.12.004>.
49. Kalvya E. Comparison of eating attitudes between adolescent girls with and without Asperger's Syndrome. Daughters and mothers' report. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2009;39(3):480–6.
50. Kirby AV, Bakian AV, Zhang Y, Bilder DA, Keeshin BR, Coon H. A 20-year study of suicide death in a statewide autism population. *Autism Res* [Internet]. 2019;12(4):658–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.2076>.

51. Blanchard A, Chihuri S, Diguseppi CG, Li G. Risk of Self-harm in Children and Adults with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10).
52. Romero M, Aguilar JM, Del-Rey-Mejías Á, Mayoral F, Rapado M, Peciña M, et al. Comorbilidades psiquiátricas en los trastornos del espectro autista: estudio comparativo entre los criterios DSM-IV-TR y DSM-5. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2016;16(3):266–75.
53. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J LeukocBiol* [Internet]. 2006;80(1):1–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.1205707>.
54. Pazmiño FA, Navarrete Jiménez ML. Mecanismos inmunológicos implicados en la patología del asma alérgica. *RevFacMedUnivNacColomb* [Internet]. 2014;62(2):265–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v62n2.45417>.
55. Navarrete L, Vila Sexto L. Alergia a alimentos mediada por IgE. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. 2019; 2:185–94.
56. Benhaim M, Canella V, Pengue C, Sandagord A, López S. Neurobiología, neurociencia e inmunología en el espectro autista. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. 2020;54(2):173–82.
57. Zaabat SN, Salmi N, Berretil D, Messaoudene R, Benseddik R, Djidjik M. IgE sensitization in autism children. *Revue Française d'Allergologie*. 2019; 59:269–70.
58. Xu G, Snetselaar LG, Jing J, Liu B, Strathearn L, Bao W. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2018;1(2): e180279. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0279>.
59. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Swa T, Amiya RM, Mlunde LB, et al. Allergies in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Rev J Autism Dev Disord* [Internet]. 2015;2(4):374–401. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40489-015-0059-4>.
60. Magalhães ES, Pinto-Mariz F, Bastos-Pinto S, Pontes AT, Prado EA, deAzevedo LC. Immune allergic response in Asperger syndrome. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2009;216(1–2):108–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.09.015>.

61. Bakkaloglu B, Anlar B, Anlar FY, Oktem F, Pehlivan Türk B, Unal F, et al. Atopic features in early childhood autism. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2008;12(6):476–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.12.008>.
62. Lyall K, Van de Water J, Ashwood P, Hertz-Picciotto I. Asthma and allergies in children with autism spectrum disorders: Results from the CHARGE study: Asthma and allergies in autism. *Autism Res* [Internet]. 2015;8(5):567–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1471>.
63. Buie T, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, Kooros K, Levy J, Lewis JD, et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics* [Internet]. 2010;125 Suppl 1(Supplement_1): S19–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1878D>.
64. Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2009;21(6):794–800. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0b013e328332351b>.
65. Li Q, Zhou J-M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience* [Internet]. 2016; 324:131–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.013>.
66. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HSA, Saad K, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2018;21(9):676–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/1028415x.2017.1347746>.
67. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 2011;16.
68. Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, Larsson H, Lichtenstein P, Bölte S. Premature mortality in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2016;208(3):232–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.114.160192>.
69. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder-epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(4):306–12.
70. Guan J, Li G. Injury mortality in individuals with autism. *Am J Public Health* [Internet]. 2017;107(5):791–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.2017.303696>.

71. Olivié H. The medical care of children with autism: The medical care of children with autism. Eur J Pediatr [Internet]. 2012;171(5):741–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-011-1669-1>.