

GUÍA CLÍNICA

Trastornos Generalizados del Desarrollo



ÍNDICE

Introducción	3
Definición	4
Epidemiología	4
Anatomía Patológica	5
Fisiopatología	5
Etiología	6
Cuadro Clínico	8
Clasificación	10
Historia Natural de la Enfermedad	11
Diagnóstico	12
Diagnóstico Diferencial	19
Comorbilidad	20
Manejo Integral	20
Pronóstico	24
Niveles de atención en Salud Mental	25
Bibliografía	29

AUTORES

Sarmiento Hernández Emmanuel I.
Médico Especialista en Psiquiatría
Médico Especialista en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N Navarro"

Reséndiz Aparicio Juan Carlos
Médico Especialista en Neurología Pediátrica
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N Navarro"

Torres Suárez Gema
Médico Especialista en Psiquiatría
Residente de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N Navarro"

Rojas Márquez Martín
Médico Especialista en Psiquiatría
Médico Especialista en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N Navarro"

Isela Saldaña Turrubiarres
Médico Especialista en Psiquiatría
Médico Especialista en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N Navarro"

Escotto Moret Jorge
Médico Especialista en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N Navarro"

Montero Muñoz Gabriela Giselle
Psicóloga
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N Navarro"

Suárez Ibarra Sonia Lucía
Psicóloga
Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

El presente documento es una actualización de la guía clínica con el mismo nombre, publicada en 2009 por el Hospital Psiquiátrico Infantil " Dr. Juan N. Navarro " , ISBN 978-607-95502-0-2.

SECRETARÍA DE SALUD, MÉXICO

INTRODUCCIÓN

Esta guía tiene como propósito formular una serie de recomendaciones para la atención a pacientes con Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD) o Trastornos del Espectro Autista (TEA). Esta atención abarca en el contexto de México, los centros de salud, los centros comunitarios de salud mental, los hospitales pediátricos y/o generales, los de alta especialidad y los institutos nacionales. Las recomendaciones buscan adaptar el conocimiento científico a nuestra población y realidad asistencial para dar apoyo al profesional en la toma de decisiones con respecto a la detección, al diagnóstico, a las acciones terapéuticas y a la inserción social de niños y adolescentes con TEA. La evidencia se seleccionó con base en los consensos publicados, en las revisiones sistemáticas pertinentes y en la literatura de investigación reciente.

Está dirigida a médicos generales, pediatras, personal de enfermería de atención primaria, así como a los psiquiatras, psicólogos, enfermeros, trabajadores sociales, educadores, terapeutas ocupacionales y todo profesional relacionado con la salud mental de niños y adolescentes.

Se espera que esta población infantil y sus familias se beneficien tanto como los proveedores de servicios de salud, ya que la disponibilidad de información que se basa en la evidencia actual, es posible que contribuya a la toma de decisiones y disminuya el retraso en la atención.

El impacto de esta guía se evaluará a partir de que el uso de estas recomendaciones adaptadas a los distintos escenarios clínicos, permita intervenciones de mayor efectividad y contribuya a limitar la discapacidad asociada.

DEFINICIÓN

El autismo es un trastorno biológico del desarrollo que causa problemas en la interacción social, en la comunicación y generalmente se asocia con una conducta que incluye intereses restringidos y comportamientos repetitivos ¹. Es una condición que persiste a lo largo de la vida y el tratamiento adecuado permite la reinserción social limitando la discapacidad asociada. Casi 2/3 partes de los pacientes con diagnóstico de autismo pueden tener concomitantemente un cociente intelectual (CI) por debajo de 70 y déficit en el nivel adaptativo sugestivos de discapacidad intelectual, sin embargo en ciertos casos algunas funciones como la memoria, pueden estar particularmente desarrolladas y un porcentaje menor de casos puede mostrar aptitudes extraordinarias en la música, en el dibujo o en las matemáticas ².

EPIDEMIOLOGÍA

El autismo no es una condición infrecuente, en la actualidad aproximadamente 1 de cada 68 niños han sido identificados con TEA ³. Se sabe que esta condición es aproximadamente 4,5 veces más común entre los varones (1 en 42) que entre las niñas (1 en 189) ⁴. En lo que respecta a México un estudio reciente llevado a cabo por Fombonne y colaboradores reportó una prevalencia de 0.87% (95% CI 0.62, 1.1%), generando la primera estimación de la prevalencia del TEA en México ⁵. En el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, durante el año 2017 se reportaron 128 nuevos casos de TEA lo cual representó el 5% del total de pacientes atendidos de primera vez en el hospital.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aunque no existe una causa única conocida de autismo, se reconoce que representa una diferencia en el desarrollo cerebral. Los hallazgos anatómicos incluyen irregularidades en el sistema límbico (hipocampo y amígdala), los cuerpos mamilares, la corteza anterior del cíngulo y el tallo cerebral, en el cerebelo se describe la pérdida de células de Purkinje. Algunos estudios señalan al III ventrículo más grande y al núcleo caudado más pequeño, interpretación que debe ser tomada con cautela ⁶. La patología cortical descrita incluye anomalías en el crecimiento cerebral, porcentajes anormales en la relación materia gris/blanca, alteraciones en la migración celular que se han relacionado también con déficits dentro de las minicolumnas neocorticales más pequeñas de lo normal ⁷. Del 14% al 30% de individuos con autismo muestran un incremento en el perímetro cefálico a expensas de los lóbulos temporal, parietal y occipital (no el frontal), que se desarrolla en la niñez temprana y media ⁶. Estudios recientes describen una disfunción en las llamadas neuronas en espejo, sistema neural aparentemente implicado en las habilidades sociales como la empatía y en la interpretación de las acciones, emociones y sensaciones de otros individuos ⁸.

FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones bioquímicas que se han descrito incluyen incremento de los neurotransmisores, principalmente la serotonina. Otros estudios asociados informan del decremento de la dopamina, de la acetilcolina o de una excesiva actividad glutamatérgica (se relaciona con la actividad epileptiforme) y desinhibición de la influencia gabaérgica, relacionado con alteraciones en el cromosoma 15 ⁹. Se sugiere que el autismo podría resultar de la interrupción del desarrollo normal cerebral en etapas fetales tempranas asociado a defectos de genes que controlan el crecimiento cerebral y que regulan el modo de comunicación neural. Específicamente los sistemas de salida social que median la generación, la organización y la expresión espontánea de la capacidad de atención, de la conducta y de la cognición social ¹⁰.

Estos sistemas reflejan la capacidad para iniciar de forma espontánea conductas interpersonales y de atención social tales como las de mostrar o señalar. Basado en lo anterior, se señala que las personas con autismo no muestran atención conjunta o que fallan en la teoría de la mente. La atención conjunta es un fenómeno prelingüístico y del desarrollo e implica una coordinación triádica de la atención del bebé y un partícipe social con respecto a un suceso o un objeto. La teoría de la mente se relaciona con los procesos normales de empatía y significa la comprensión de que los otros tienen una mente propia y que difiere de la suya, de tal modo que uno puede darse cuenta de lo que piensan a través de las señales sociales y mediante lo que expresan ⁶. Se dice que las personas con TEA tienen una incapacidad de reunir todos los tipos de información derivada de los recuerdos pasados y de los acontecimientos presentes, para dar sentido a las experiencias, para predecir lo que es posible que suceda en el futuro y hacer planes o aprender de la experiencia. Encuentran difícil ubicarse en el tiempo y en el espacio y carecen de un impulso hacia la coherencia central ¹¹.

ETIOLOGÍA

La patogénesis de los trastornos del espectro autista no se ha dilucidado por completo. Actualmente una de las teorías más aceptadas es la epigenética, en donde los genes interactúan con el ambiente de un modo dinámico y recíproco y regulan su expresión ¹².

Factores Genéticos: cada vez existen más pruebas del papel de los factores genéticos en la etiología de los trastornos del espectro autista. Dicha evidencia se deriva de las siguientes observaciones ¹³:

- Distribución desigual de los sexos, con predominio masculino 4: 1
- Aumento de la prevalencia en los hermanos de pacientes con TEA en comparación con la población general.
- Alta tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos (36 a 96 %).

- Aumento del riesgo de TEA en relación a la cercanía familiar. El riesgo acumulado de los TEA a los 20 años fue de aproximadamente 3 % para los primos de pacientes, de 7% para los hermanastros paternos, 9% para hermanastros maternos, 13% para los hermanos y gemelos dicigóticos, y 59% para gemelos monocigóticos ¹⁴.

Sin embargo, a pesar de que la prevalencia entre los hermanos de pacientes con trastorno del espectro autista es mayor que la prevalencia en la población general es mucho menor de lo que se esperaría para un gen único, esto puede ser debido a la participación de distintos genes o a la combinación de varios genes ¹⁵. La investigación actual se centra en estudios de vinculación en las familias para clasificar la compleja naturaleza multigénica de los TEA. Varios estudios están investigando la correlación de fenotipos clínicos con perfiles genéticos específicos. Hasta el momento los estudios de vinculación genética y cribado han identificado varios loci potenciales para la susceptibilidad de los TEA en múltiples cromosomas, incluyendo el cromosoma X ^{13, 15}.

Otra posibilidad es que los TEA sean causados por variaciones en el número de copias (resultado de la delección o duplicación espontánea) en múltiples loci independientes o en el ADN mitocondrial ¹⁶. Esta hipótesis se apoya en que la supresión o duplicación en los cromosomas 15q11.2 y 16p11.2 representan del 2 al 3% de los casos de TEA ¹⁷. La duplicación proximal del brazo largo del cromosoma 15 (15q11q13) ha sido reportado en aproximadamente 1 a 2% de los niños con TEA y discapacidad intelectual de moderada a profunda, como en el síndrome de Prader-Willi y Angelman ¹⁸. También se reportó que los niños con TEA y macrocefalia tienen un mayor riesgo de sufrir mutaciones PTEN ¹⁹. Weis y colaboradores estudiaron a 751 familias y encontraron que el 1% tenían microdelección o microduplicación en el cromosoma 16p11.2 ¹⁵ cerca de la localización para Esclerosis Tuberosa, y en un estudio de vinculación genética encontraron relación con el cromosoma 17 ²⁰.

Factores ambientales y perinatales: dichos factores pueden constituir un segundo evento modulador de los factores genéticos predisponentes para los TEA ²¹.

En un meta-análisis en donde se incluyeron 40 estudios para encontrar la asociación de 60 factores de riesgo perinatales y neonatales con autismo, reportó que los factores con mayor evidencia de asociación con el riesgo de autismo fueron presentación fetal anormal, complicaciones del cordón umbilical, sufrimiento fetal, lesión o traumatismo en el nacimiento, embarazo múltiple, hemorragia materna, nacimiento en verano, bajo peso al nacer, retraso del crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas, baja puntuación en la prueba de Apgar a los 5 minutos, anemia neonatal, incompatibilidad ABO o Rh e hiperbilirrubinemia. Sin embargo concluyeron que no hay evidencia suficiente para asociar un factor en específico con la enfermedad ²². Otros estudios prospectivos han demostrado que el nacimiento prematuro y bajo peso al nacer se han asociado con un mayor riesgo de TEA ^{23, 24}. La edad paterna mayor a 40 años y materna mayor a 35 años se han asociado con un mayor riesgo de tener un hijo con TEA ²⁵. Esto quizá se relaciona con el aumento de riesgo de mutaciones espontáneas de novo y / o alteraciones en la impronta genética asociados a la edad ²⁶.

Finalmente es importante mencionar que múltiples estudios epidemiológicos bien diseñados ²⁷ y revisiones sistemáticas ²⁸ han demostrado que no existe una asociación entre las vacunas o algunos componentes de las mismas con el inicio de síntomas de TEA ²⁹.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas clásicos del autismo fueron descritos por Kanner en 1943 y consistían en: a) Una incapacidad o grave dificultad para relacionarse con los demás, b) Alteraciones del lenguaje como la falta de su desarrollo o un lenguaje desprovisto de intención comunicativa y c) Aversión a los cambios que puede producir ansiedad importante ³⁰. Curiosamente, un año después, Asperger describe en un grupo de niños, un patrón de conducta caracterizado por: a) Falta de empatía y pobre habilidad para hacer amistades, b) lenguaje repetitivo y pobre comunicación no verbal, c) Interés desmesurado por ciertos temas y d) torpeza motora o mala coordinación ³¹.

Es hasta 1979 cuando Lorna Wing, interesada en la visión de Asperger y comparándola con la de Kanner, propone la tríada que lleva su nombre y que consiste en: 1) las alteraciones de la interacción social, 2) comunicación e imaginación y 3) un patrón de conductas repetitivas o restringidas.³²

Lo interesante del estudio de Wing, fue que los pacientes con síntomas clásicos de Kanner y los síntomas de Asperger podían distribuirse como un continuo y no separados categóricamente, como se estaban perfilando en las primeras versiones del manual diagnóstico y estadístico de la asociación americana de psiquiatría (DSM) o en la clasificación internacional de enfermedades (CIE) de la organización mundial de la salud. Sin embargo la conceptualización del autismo ha evolucionado paulatinamente, apareciendo el término de Trastornos Generalizados del Desarrollo el cual incluye al síndrome de Asperger, el síndrome de Rett y el trastorno Desintegrativo Infantil, condiciones neurológicas que se han llegado a considerar como variantes mal definidas del autismo y con sintomatología bastante heterogénea, por lo tanto, la propuesta de la tríada de Wing como un continuo bajo el nombre de Trastornos del Espectro Autista ha ganado apoyo debido a que refleja mejor las características y severidad de los síntomas observados en los niños³³.

La falta de relación social es considerada como el principal síntoma y discapacidad en el autismo. Este rasgo está a menudo presente muy temprano, con el pobre contacto visual, el desinterés o la aversión al cambio, y el aislamiento social. Las dificultades de comunicación se ven con el desarrollo tardío o alterado del habla y del lenguaje. Incluso cuando el lenguaje se desarrolla, a menudo es repetitivo y carece de intención comunicativa. Se pueden observar comportamientos repetitivos y estereotipias que se pueden manifestar como aleteo, balanceo o postura atípica de los dedos, pero también se puede notar cuando se tiene un número restringido de actividades e intereses o en juegos repetitivos poco imaginativos³⁴.

La expresión de las alteraciones, que las personas con espectro autista presentan pueden ser influidas por diversos factores como: la asociación o no con retraso mental más o menos severo, la asociación con enfermedades concomitantes, la

severidad de los síntomas, la edad y el apoyo familiar. Con respecto a la edad de inicio, los síntomas deben estar presentes en un período temprano del desarrollo, si bien puede ocurrir que no se manifiesten hasta que las demandas sociales excedan sus capacidades o que los síntomas queden enmascarados por las estrategias aprendidas más tarde.

CLASIFICACIÓN

Todos los pacientes independientemente de la clasificación utilizada, presentan afectación en mayor o menor grado de los mismos síntomas nucleares agrupados en la tríada de Wing. No obstante los dos actuales sistemas de clasificación de mayor uso en psiquiatría, la clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud en su décima edición (CIE 10) y el manual diagnóstico y estadístico de la asociación americana de psiquiatría en su quinta edición (DSM 5), presentan importantes diferencias en la manera de clasificarlos:

CIE-10. Trastornos Generalizados del Desarrollo ³⁵.

F 84.0 Autismo Infantil

F 84.1 Autismo Atípico

F 84.2 Síndrome de Rett

F 84.3 Otro trastorno desintegrativo de la infancia

F 84.4 Trastorno hiperactivo con retraso mental y movimientos estereotipados

F 84.5 Síndrome de Rett

F 84.8 Otros trastornos generalizados del desarrollo

F 84.9 Trastorno generalizado del desarrollo sin especificación

DSM 5. Trastornos del Espectro Autista ³⁶.

En esta clasificación las características clínicas individuales se registran a través del uso de los siguientes especificadores:

1. Se acompaña o no de discapacidad intelectual.
2. Se acompaña o no de deterioro del lenguaje.

3. Está asociado a una afección médica o genética, o a un factor ambiental conocido.
4. Está asociado a otro trastorno del neurodesarrollo mental o del comportamiento.
5. Con catatonia.

También debe especificarse el nivel de severidad: Grado 1: necesita ayuda; Grado 2: necesita ayuda notable; Grado 3: necesita ayuda muy notable

Estos especificadores ofrecen a los clínicos la oportunidad de individualizar el diagnóstico y de comunicar una descripción clínica más detallada con el reconocimiento de que la gravedad varía según el contexto y fluctúa en el tiempo ³⁷.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Existen notables diferencias entre las manifestaciones y la evolución que se observan en las personas con TEA. Las discrepancias se explican por la asociación eventual del autismo a otros síndromes genéticos, por el grado de afectación y por el subtipo del trastorno, así como por el nivel intelectual y la competencia en la comunicación, siendo estos dos últimos los predictores más relevantes. Respecto al curso del autismo infantil, se señala que hasta 2/3 partes de los niños tienen limitaciones para sus necesidades básicas personales, 1/3 parte logra independencia personal y/o ocupacional y un número muy limitado de niños son capaces de vivir independientemente.

En la última versión del manual diagnóstico y estadístico de la asociación americana de psiquiatría se han eliminado los trastornos desintegrativos y el Síndrome de Rett, por considerarlos pseudoautismos ³⁶. La evolución de estos padecimientos es totalmente distinta a los TEA.

En general el tipo de autismo que pertenece al grupo paradigmático Kanner – Asperger, tiende a mejorar. Actualmente se acepta que si se detecta alrededor del año y medio de edad, y de inmediato se inicia el tratamiento adecuado, el desarrollo recupera una evolución peculiar pero adecuada.

En todo esto hay una base inherente a mayor actividad cognitiva y de comunicación y por tanto una mayor presencia de motivación social. De aquí que se pueda hablar de un movimiento evolutivo desde el autismo moderado o de Kanner, hacia el síndrome de Asperger, y a sus múltiples variantes eventualmente asociadas a la comorbilidad que puede agregarse de forma individual. Por lo tanto se podría hablar de un síndrome autista fijo, cuando no se da la detección temprana, y el cuadro inicial se modifica poco, se mueve con mayor dificultad en las áreas disponibles, y por otra parte, un trastorno en transición, cuando el cuadro autístico migra a la funcionalidad.

Igualmente se puede decir que hay un síndrome de Asperger original, cuando éste se presenta desde el nacimiento y solo es advertible a partir del inicio escolar, cuando la socialización se hace difícil. El otro síndrome de Asperger es al que se llega por transición o modificación y progreso en el desarrollo. El curso del trastorno desintegrativo y del Síndrome de Rett es hacia el empeoramiento, en contraste al autismo y al Asperger que tiende a mejorar, ya que a estos les es inherente una mayor capacidad cognitiva y de comunicación y por tanto una mayor presencia de motivación social. Los síndromes con retraso mental moderado y severo -ahora disfunción cognitiva- tienen los peores desenlaces, incluyendo el desarrollo de epilepsia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico específico de los niños con TEA siempre será clínico y forma parte del segundo nivel del proceso de evaluación en el algoritmo propuesto en la literatura.³⁸ Este es precedido de un primer nivel que incluye la identificación del desarrollo atípico a nivel de atención primaria, mediante un sondeo clínico que se combina con la utilización de instrumentos de tamizaje. Se sugiere que el sondeo específico incluya la búsqueda de conductas de alerta o “focos rojos” que los padres comúnmente expresan y se agreguen preguntas precisas de sondeo del desarrollo social, de la comunicación y de las conductas de interés restringido de parte del clínico^{39, 40, 41, 42,} tales como las que se ilustran en la tabla 1.

Tabla 1. Conductas de Alerta o “Focos Rojos” a detectar, sugerentes de Evaluación Inmediata para TEA.

Conductas de alarma o “focos rojos”	
De los 0 a los 18 meses de edad	
<p style="text-align: center;">SOCIALIZACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando es cogido en brazos, los bebés no se anticipan estirando los brazos para pedir el ser levantados o cargados. • Se retrasa la sonrisa social. • Pueden no mostrar alegría cuando juegan con ellos. • Pueden no mostrar una conducta de afecto por sus padres y familiares • Hay indiferencia a la presencia o ausencia de un adulto. • Evita establecer contacto visual con las personas que se le acercan. • No establece atención conjunta; es decir, tiene dificultad para compartir a través de la mirada con el adulto, aquello de interés para él para hacérselo ver. 	<p style="text-align: center;">COMUNICACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pueden aparecer llantos inesperados, exagerados o injustificados. • No existe intención alguna de compartir con las demás personas. • No señala con dedo índice algo que le interesa. • Puede o no tomar el brazo de la persona y dirigirlo hacia aquello que quiere. • Puede retrasarse la aparición del balbuceo o no presentarse. • No responde a su nombre. • Si presentan lenguaje dicho lenguaje puede suspenderse. • No existe intención comunicativa, tanto con el lenguaje verbal como no verbal.
<p style="text-align: center;">CONDUCTAS Y ACTITUDES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pueden tener una pasividad poco común. Los padres expresan, “parece que no hay bebé en casa”. • Son inflexibles, no permiten los cambios. • Se llega a sopechar de sordera por parte de los padres o familiares. • Pueden existir alteraciones en el sueño, tanto en frecuencia como en duración. 	<p style="text-align: center;">JUEGO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hay una relación peculiar con los objetos, ya que pueden estar varias horas jugando de manera repetitiva, apilarlos, ordenarlos en fila, chuparlos, golpetearlos, etc. • No permiten la integración de otra persona a su juego.
<p style="text-align: center;">IMITACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si una persona hace algún gesto no saben cómo reaccionar y puede aparecer enojo o llanto sin una causa justificada aparentemente. • Si una persona lo saluda o se despide con la mano, la ignora. • No existe un interés por realizar las conductas, movimientos, sonidos, etc, que emite o realiza la otra persona para llamar la atención o integrarse al ambiente. 	

De los 18 a los 36 meses de edad

<p>SOCIALIZACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • No participa en interacciones sociales sencillas tales como decir adiós. • No comparte intereses. • No inicia juegos. • No busca a los padres estando en un lugar, ni tampoco para ser consolado ante una caída, un golpe. • Evita el contacto visual y físico. En caso de ser tocado, el menor puede mostrar irritabilidad y/o rechazo. • Puede presentar mirada al vacío u objeto por periodos prolongados de tiempo. 	<p>COMUNICACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pueden no haber desarrollado el lenguaje verbal. • Otros menores pueden presentar mutismo casi total o selectivo. • Otros menores pueden desarrollar un lenguaje muy básico y poco adaptado al contexto. • Evitan mirar hacia los objetos que son señalados por las personas. • Toman las manos de las personas para dirigir las hacia aquello que quieren. • No responden a preguntas sencillas. • No comprenden instrucciones.
<p>CONDUCTAS Y ACTITUDES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pueden mostrar interés a algún sonido atípico (el ruido de la lavadora, a alguna canción, el motor del coche, etc). • Pueden mostrar interés por objetos de luz. • Pueden interesarse por objetos que presentan movimientos repetitivos, es decir, que giran, que se mueven de un lado a otro, etc. • Se llegan a irritar con mucha facilidad, siendo difícil tranquilizarse. • Hay enojo y oposición cuando se presentan cambios. • Muestran un deseo de invarianza en el que se busca que todo permanezca igual. • Se presentan movimientos estereotipados frecuentes tales como, balanceo, aleteo, giros sobre su mismo eje, aplauso repetitivo, entre otros. • Pueden ser pasivos o hiperactivos. 	<p>JUEGO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sus intereses suelen ser muy limitados, poco funcionales e inflexibles. • Muestran apego excesivo a sus objetos de interés. • No participan en juegos recíprocos en los que compartan con otros niños sus intereses. • Muestran preferencia por jugar solos, siendo difícil la realización de actividades en conjunto. • Pueden no realizar o si las realizan, mostrar dificultad, en participar en juegos de imitación tales como, hacer caras, actuar como si fuera un animal, mover su cuerpo como lo hace otra persona, etc. • No presentan juego simbólico con muñecos ni juguetes. • Dan uso inapropiado a los objetos o juguetes (girarlos, enfilarlos, etc). • Sus juegos tienden a ser repetitivos. • Muestran interés por una parte del objeto o juguete, por ejemplo las llantas de un carro, las cuales busca girar y observar.

De los 3 a los 6 años de edad

<p align="center">SOCIALIZACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • No muestran iniciativa en sus relaciones sociales. • No saludan, no invitan al juego, ni tampoco expresan sus deseos. • Presentan dificultad en la comprensión de reglas sociales. • Pueden evitar el contacto visual. • Presentan dificultad para saber cuándo tienen que hacer algo o cómo expresarlo. • Presentan resistencia a los cambios. • Presentan dificultad para comprender los sentimientos de las demás personas. • Se les dificulta expresar sus sentimientos. • Llegan a presentar enojos sin motivo aparente. • Presentan miedos específicos y normalidad ante un peligro real. 	<p align="center">COMUNICACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • El inicio del lenguaje verbal puede retrasarse en relación con otros niños. • Los niños que presentan lenguaje verbal, presentan un habla monótona, carente de entonación. • Presentan ecolalia. • No mantienen una conversación. • No comprenden chistes, dobles sentidos, ironías, etc. • Utilizan frases estereotipadas con alteraciones en el ritmo y entonación. • Los componentes pragmáticos de la comunicación están alterados. • Presentan dificultad para expresarse mediante el lenguaje corporal. • Las expresiones faciales son restringidas y poco variadas. • Se les dificulta identificar las emociones. • No expresan verbalmente lo que quieren. • Emplea su nombre para referirse a él.
<p align="center">CONDUCTAS Y ACTITUDES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muestran gran resistencia a los cambios. • Se irritan con facilidad, llegando incluso a la autoagresión. • Algunos tienen comportamientos autoestimulantes tales como, balanceos, repetir continuamente palabras. • Pueden escuchar repetitivamente una canción de interés. • Requieren de ayuda para vestirse. • Pueden parecer insensibles o hipersensibles al dolor. • Son poco tolerantes a la frustración y a la espera. • Pueden presentar algunas habilidades más desarrolladas. • Presentan selectividad en el alimento. 	<p align="center">JUEGO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tienen a no jugar con otros niños, prefiriendo estar solos explorando algún objeto. • Su juego suele ser pobre y poco creativo, ya que prefieren alinear u ordenar objetos o juguetes. • Presentan dificultad para imaginar y simbolizar, por lo que no les gusta o interesan las historias, ni disfrutar con los cuentos.

El diagnóstico y evaluación de autismo que sugerimos se ilustra en la figura 1 e incluye los siguientes puntos:

1. Procedimiento formal de diagnóstico con instrumento de entrevista u observación. Este tipo de estudio se realiza mediante tests, listados y cuestionarios de conducta para la obtención de información sobre la sintomatología presentada en los menores evaluados. Todos estos basados en los criterios diagnósticos internacionales CIE-10 y DSM-5. Lo importante de resaltar es que no son auto-administrables, por lo que se trabajan en entrevista con los especialistas. Los instrumentos usados son the Childhood Autism Rating Scale Second Edition (CARS- 2) ⁴³, Versión Estándar (CARS-2ST), Versión Alto Funcionamiento (CARS/HF). Escala Gilliam para la Clasificación del Autismo (GARS-2) Escala Gilliam para Evaluar Trastorno de Asperger (GADS). The Asperger Síndrome Diagnostic Scale (ASDS) ⁴⁴, Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) ⁴⁵, Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) ⁴⁶.

2. Evaluación específica para determinar el perfil de desarrollo:

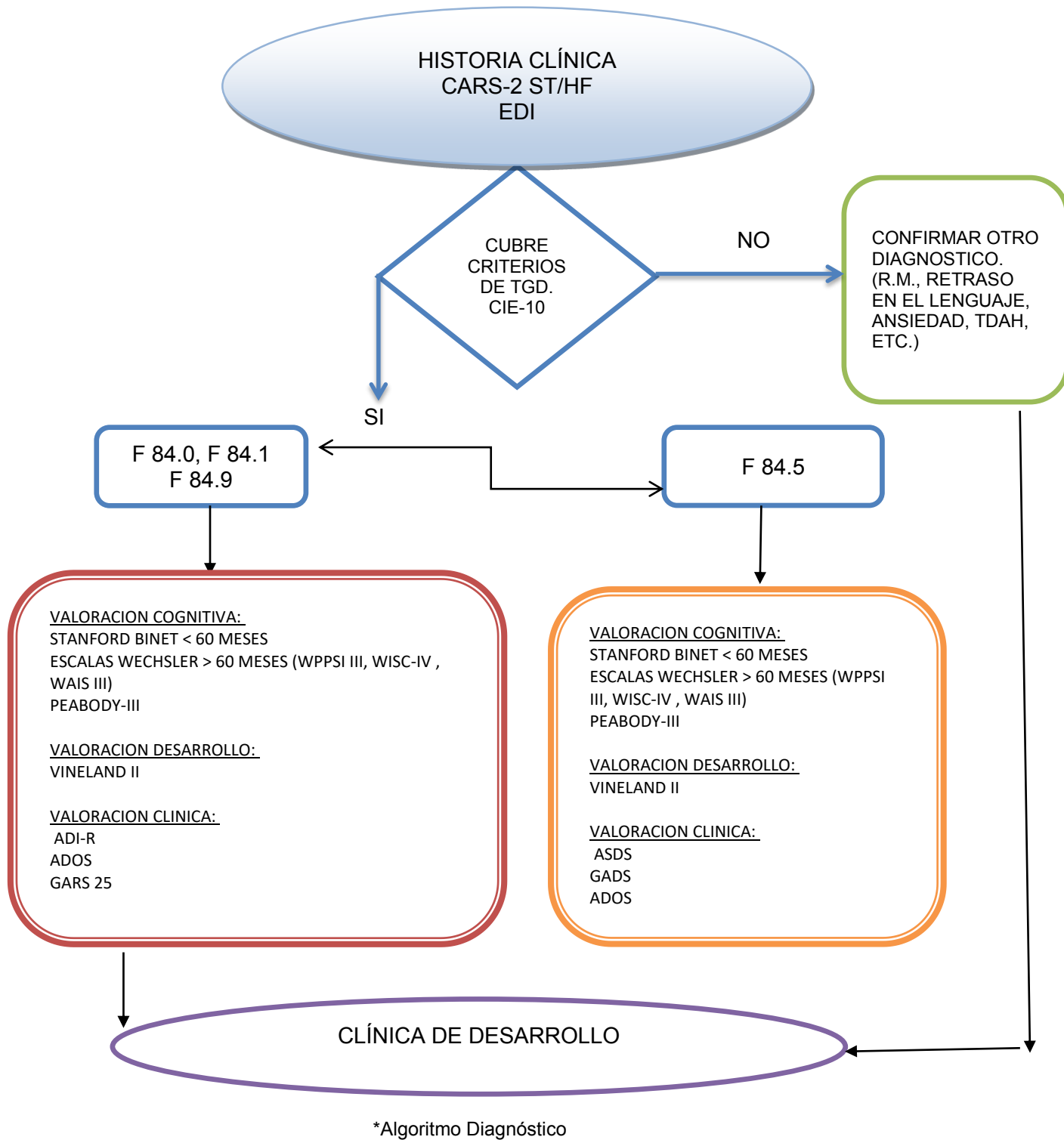
a. Valoración de Desarrollo: Proporciona de manera objetiva las habilidades con las que cuenta cada niño, así como sus déficits en el área de comunicación, habilidades de vida diaria, socialización y motricidad. Ayuda a la realización de un programa personalizado para la intervención terapéutica y determina los servicios necesarios para su estimulación. El instrumento empleado es: Escala de Conducta Adaptativa Vineland II ⁴⁷.

b. Valoración Cognitiva y de Comunicación: Acorde a los problemas de la comunicación o del lenguaje que existan, se deberán seleccionar las pruebas a aplicar. Este tipo de estudio se lleva a cabo mediante la aplicación de tests estandarizados que permitan medir objetivamente la capacidad intelectual de los niños y adolescentes evaluados, conocer sus fortalezas y debilidades para la intervención individualizada, obtener un perfil cognoscitivo y conocer su capacidad para generalizar y procesar la información en diferentes contextos.

Los instrumentos empleados son: Escala de Inteligencia de Stanford-Binet (CI= cociente intelectual, escala verbal) ⁴⁸, Escalas de Inteligencia Revisada para el Nivel Escolar, Preescolar y Adolescentes y Adultos (WISC-IV, WPSSI-III, WAIS III) (CI en puntaje total) ⁴⁹, Test de Matrices Progresivas de Raven (Escala Especial y General) (CI en percentiles) ⁵⁰, Test de Vocabulario en Imágenes de Peabody III (vocabulario receptivo) ⁵¹.

Una vez concluido el diagnóstico se debe determinar a que otros servicios se canaliza a cada uno de los pacientes, dependiendo de las necesidades de apoyo que requieran (pediatría, neuropsiquiatría, genética, rehabilitación, etc). Sugerimos realizar una revaloración comparativa cada dos años y observar los cambios.

Figura 1. Diagnóstico y evaluación de los TGD/TEA



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal diagnóstico diferencial de autismo debe realizarse con los demás trastornos generalizados del desarrollo. Regularmente estos trastornos tienen su inicio en el primer año de vida. En el trastorno desintegrativo infantil los padres informan del desarrollo normal hasta los 18 a 24 meses de edad. En el síndrome de Rett, aparece desaceleración del crecimiento craneal, retraso mental y las estereotipias de lavado de manos. En el síndrome de Asperger, el desarrollo cognitivo y de lenguaje es normal y se expresan más bien problemas en la relación social con compañeros. El diagnóstico diferencial debe hacerse además, con otros trastornos psiquiátricos. En la tabla 2, se presentan los diagnósticos diferenciales más comunes.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de los TEA por periodos de edad.

Preescolares	Escolares	Adolescentes
Retraso mental	Retraso mental	Retraso mental
Trastornos del desarrollo específicos (T de lenguaje)	Trastornos del desarrollo específicos (T de lenguaje)	Mutismo selectivo
Trastorno del vínculo	Hipoacusia/Sordera	Esquizofrenia
Hipoacusia/Sordera	Trastornos de ansiedad (fobia social)	Trastorno anancástico de la personalidad
Trastornos de adaptación	Mutismo selectivo	Trastorno obsesivo compulsivo
Trastornos de ansiedad (fobia social)	Trastorno obsesivo compulsivo	Trastorno esquizoide de la personalidad
Síndrome de Landau-Kleffner	Esquizofrenia	Afasia

COMORBILIDADES

Los problemas de comorbilidad psiquiátrica en los trastornos del espectro autista son constantes, demostrado un aumento en las tasas de ansiedad y trastornos atencionales ⁵². En la mayoría de las muestras epidemiológicas aproximadamente el 50% presenta discapacidad intelectual grave o profunda, el 35% presenta discapacidad intelectual de leve a moderada y el 20% restante tiene un CI normal ⁵³. En los niños con trastorno del espectro autista se pueden observar una serie de conductas como hiperactividad, conductas auto-lesivas, agresión, estereotipias, tics, obsesiones y compulsiones ⁵⁴. Se pueden observar síntomas afectivos como labilidad, afectividad inapropiada, ansiedad y depresión. Los déficits en los procesos de regulación emocional pueden conducir a una hipoactividad o reactividad ⁵⁵. Algunos informes de casos y series de casos han sugerido asociaciones con trastorno bipolar, tics y síndrome de Gilles de la Tourette. La participación de acoso escolar que incluye victimización y agresión ocurre con frecuencia en contextos educativos ⁵⁶. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad es frecuente en el autismo. Algunos autores han reportado porcentajes tan altos que van del 60 al 80% de niños con TGD ^{57,58}.

MANEJO INTEGRAL

En los pacientes con autismo existe una amplia variabilidad en la severidad de los síntomas: en lo cognitivo, en el grado de desarrollo del lenguaje, la comunicación y en el desenvolvimiento social; por lo tanto, es muy importante realizar intervenciones individualizadas para todas las áreas, las fortalezas y necesidades ³⁴.

Un equipo multidisciplinario conformado por un grupo de profesionales que proveen evaluaciones conjuntas, pueden desarrollar eficientemente planes individualizados y metas integrales. Se han intentado diversos modelos y métodos para el tratamiento del autismo, con cierta heterogeneidad en los resultados, sin embargo, los modelos multimodales son los que han tenido mayor eficacia ⁵⁹. Por otro lado, la intervención oportuna ha demostrado poder modificar la evolución de los pacientes y constituye hoy día el abordaje más indicado.

Los programas de intervención, están dirigidos a potenciar las diferentes áreas del desarrollo del niño, fomentando una mayor independencia en las actividades de la vida diaria ⁶⁰. Desde un punto de vista categórico, se pueden distinguir dos tipos de métodos de intervención biomédica y psicoeducativa ⁶¹.

Los programas que han mostrado un impacto positivo son aquellos que integran múltiples abordajes, como son el análisis conductual aplicado ⁶¹ y las intervenciones basadas en el desarrollo ⁶²; así como, los modelos que integran distintos métodos: Denver ⁶³ y TEACHH ⁶⁴.

La educación y el apoyo comunitario son elementos fundamentales para el desarrollo de la comunicación y las competencias sociales. De esta manera, los métodos psicoeducativos se centran en enfoques distintos como son la comunicación, estrategias de desarrollo, estrategias educacionales, y el uso de principios conductuales para mejorar el lenguaje, así como el comportamiento ⁶⁵.

A pesar de que no existe unanimidad en cuanto al método de intervención idóneo, dada la gran heterogeneidad de los pacientes y a la dificultad en comparar las intervenciones ⁵⁹, se reitera que las intervenciones realizadas de forma temprana y en ambientes estructurados, pueden incidir de manera positiva en la adquisición de nuevas habilidades en los niños con autismo ⁶⁶.

Acompañar a la familia, mantener contacto estrecho con los centros de atención temprana y asesorar respecto a las posibilidades de escolarización es una buena estrategia. ⁶⁷

La guía recomienda los siguientes principios generales de atención:

- 1.- Acceso a servicios de salud y asistencia social. (En la tabla 3 se describen los niveles de atención) ⁶⁸
- 2.- Favorecer una evaluación integral a los pacientes con TEA ⁶⁹
- 3.- Realizar ajustes en el entorno social, físico y en los procesos de atención ⁷⁰
- 4.- Atención y psicoeducación a la familia ⁷¹
- 5.- Atención integral a las principales necesidades del paciente ⁷²
- 6.- Intervenciones para los problemas del sueño ⁷⁰

7.- Promover la atención de un equipo interdisciplinario ⁷²

8.- Fomentar la integración social ⁶⁷

9. Transición a servicios para adultos ⁷⁰

Tratamiento farmacológico

Es importante mencionar que no existe tratamiento farmacológico para los TGD o TEA, sin embargo su uso puede mejorar el funcionamiento del paciente cuando los comportamientos desadaptativos propios del trastorno o bien los síntomas psiquiátricos comorbidos provocan alteraciones que interfieren con el estado actual del paciente y de su familia. Así entonces, el principal objetivo de los medicamentos es el control de la ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional, compulsiones, movimientos estereotipados, agresividad auto y heterodirigida, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia y los síntomas propios del TDAH (inatención, hiperactividad e impulsividad), siempre y cuando el caso lo amerite y se justifique de acuerdo a las normas que rigen la medicina basada en evidencia.

Antipsicóticos ^{73, 74, 75, 76, 77}

Se sabe que la risperidona y el aripiprazol son los únicos medicamentos psicotrópicos aprobados por la FDA para el tratamiento de estos pacientes. Ambos fármacos han demostrado su eficacia para controlar principalmente la irritabilidad y agresividad asociadas con el trastorno, así como también, beneficios en algunas otras características presentes como son los comportamientos repetitivos y estereotipados, la hiperactividad, el retraimiento social y la comunicación. Otros antipsicóticos atípicos no han sido investigados a profundidad y los estudios existentes generalmente arrojan resultados contradictorios.

Antidepresivos ^{78, 79}

Debido a que los comportamientos compulsivos, los síntomas de ansiedad y la labilidad emocional son frecuentes, el tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) o antidepresivos tricíclicos es una opción que debemos tener en mente.

Respecto al uso de ISRS, existen dos estudios aleatorizados controlados con placebo, uno con fluoxetina y otro con citalopram, con resultados alentadores para el primero, en tanto que el segundo no demostró ser mejor que el placebo. Si se llega a considerar, se recomienda una dosis inicial baja, con titulación lenta y con una estrecha vigilancia de los efectos secundarios del tratamiento.

Estimulantes y no estimulantes ^{80, 81}

El tratamiento de los síntomas de TDAH ha sido ampliamente investigado. Algunos informes iniciales sugirieron que los estimulantes eran ineficaces para las personas con TEA, con efectos secundarios comunes que incluyen aumento de tics, estereotipias y agitación. Sin embargo, otros estudios no controlados reportaron una mejoría en la atención, hiperactividad e impulsividad, con efectos secundarios mínimos. Dada la evidencia, los estimulantes se pueden considerar como una opción terapéutica para tratar los síntomas del TDAH en los TEA.

La atomoxetina, un fármaco no estimulante para el tratamiento de los síntomas del TDAH ha demostrado ser eficaz en pacientes con TEA. De acuerdo a varios estudios la atomoxetina mejora significativamente síntomas como hiperactividad, inatención, impulsividad, irritabilidad, estereotipias, el lenguaje repetitivo y el aislamiento social. Los principales efectos secundarios fueron náusea, disminución del apetito y despertares nocturnos.

Antiepilépticos ⁸²

Los medicamentos antiepilépticos se han investigado como posibles tratamientos para los síntomas centrales del autismo, así como para la desregulación emocional, la agresividad y la impulsividad que presentan estos pacientes. Una búsqueda sistemática de la literatura identificó 7 ensayos aleatorizados, controlados con placebo de fármacos antiepilépticos, incluidos tres de valproato de magnesio. El metanálisis no reveló diferencias significativas entre la medicación y el placebo en cuatro estudios dirigidos a la irritabilidad / agitación y en tres estudios que investigaron la mejoría global. A pesar de esto, siempre deben considerarse en pacientes con una respuesta deficiente al tratamiento con antipsicóticos atípicos y/o con epilepsia concomitante.

Otros.

Existen varios reportes de los beneficios de la melatonina para la conciliación y el mantenimiento del sueño en niños con TEA. Estos resultados sugieren que de 1 a 10 mg de melatonina pueden ser eficaces cuando las medidas conductuales han fracasado.^{83, 84}

PRONÓSTICO

Aunque la intervención temprana, intensiva y sostenida ha modificado el pronóstico de los TEA, los estudios de seguimiento aún señalan que hasta 2/3 partes de los niños tienen limitación para cuidar sus necesidades básicas y requerirán supervisión de un cuidador; 1/3 presentará algún grado de independencia personal y ocupacional y una mínima parte evolucionará a un estatus de independencia personal⁸⁵. Los predictores de mejor pronóstico son el CI (cociente intelectual) y el grado de competencia en la comunicación y el lenguaje. Los predictores de mal pronóstico se asocian a la presencia de retraso mental severo o profundo.

Una revisión sistemática y metaanálisis reciente realizado por Steinhausen y colaboradores, demostró que el resultado a largo plazo de casi la mitad de todos los niños diagnosticados con trastorno del espectro autista es generalmente pobre. De acuerdo a este autor el pronóstico de los pacientes a largo plazo se puede considerar como bueno solo en el 19,7% de los casos, como aceptable en el 31,1% y como pobre en cerca del 47.7 % del total de los casos⁸⁶.

Mención aparte merecen el trastorno desintegrativo y en el síndrome de Rett, diagnósticos incluidos en la actual clasificación internacional de enfermedades (CIE-10). En ambos cuadros existe un periodo de desarrollo normal que precede la aparición de síntomas que evolucionan inevitablemente hacia el deterioro.⁶

NIVELES DE ATENCIÓN

La recomendación óptima de servicios de salud mental para niños y adolescentes se formuló por la OMS ⁸⁶ previa consideración de los retos, las barreras y los obstáculos que enfrenta este ámbito de la salud, especialmente en el contexto de los países menos desarrollados. La falta de conocimiento de los problemas de salud mental y del desarrollo infantil, la carencia de estudios epidemiológicos, el subregistro de información, la escasez de recursos y de servicios, es parte de la problemática que comparte el panorama de los TEA en varios países.

En México, para abordar esta problemática, en el Diario Oficial de la federación (DOF) de fecha 30 de abril de 2015 ⁸⁷, aparece el decreto por el que se expide la Ley General para la Atención y Protección a Personas con la Condición del Espectro Autista. La ley consta de cuatro capítulos que a continuación se comentan de manera resumida.

CAPÍTULO I. Disposiciones Generales.

Se establece la aplicabilidad de la ley a nivel Federal y el objeto de la ley, es la atención e integración de las personas con la condición de autismo, dando asistencia social, eliminar barreras socioculturales, acceder a un certificado de habilitación, participar de manera conjunta dependencias o entidades, apearse a derechos humanos, entender el concepto de discapacidad en estos pacientes y evitar la discriminación, entre otros. Con principios fundamentales en la política pública, para lograr autonomía, dignidad, igualdad, inclusión, inviolabilidad de los derechos, justicia, libertad, respecto y transparencia. Este trabajo se deberá llevar a cabo tanto a nivel federal como estatal, siguiendo las leyes en materia de salud, de planeación y administrativas vigentes.

CAPÍTULO II. De los Derechos y de las Obligaciones

Derechos fundamentales para las personas con la condición de autismo, para contar con diagnóstico, recibir terapias, consultas, cuidados apropiados en salud mental, estar inscritos en protección social, recibir educación, capacitación, tener vida productiva, disfrutar de distracciones y contar con asesoría jurídica entre otras. Las

obligaciones indican que son sujetos a garantizar los derechos de estos pacientes tanto las instituciones públicas de la federación, como los estados, municipios, las instituciones privadas, los padres y los profesionales en medicina y educación.

CAPÍTULO III. De la Comisión Intersecretarial

Se constituye la Comisión, presidida por la Secretaria de Salud, como una instancia de carácter permanente del Ejecutivo Federal, que tendrá por objeto garantizar la ejecución de los programas en materia de atención a las personas con la condición del espectro autista, participando educación pública, trabajo y previsión social, desarrollo social, gobernación, hacienda y teniendo como invitados permanentes al IMSS y al ISSSTE. Esta comisión tiene entre sus funciones apoyar políticas y proponer programas o acciones específicas, impulsar la investigación, crear recursos humanos, realizar campañas de información, atender a la población con la condición del espectro autista, se exceptúa el servicio de hospitalización y coadyuvar en la actualización del sistema de información para contar con un padrón de personas con esta condición.

CAPÍTULO IV. Prohibiciones y Sanciones

Esta ley prohíbe rechazar la atención en clínicas y hospitales del sector público o privado a personas con la condición del espectro autista, así como negar orientación, impedir ingreso a escuelas, a servicios públicos, a un contrato laboral, actuar con negligencia, permitir que sean víctima de burla, entre otras. Quien no cumpla con la ley, será acreedor a sanción en los términos de las leyes administrativas y penales aplicables en los órdenes federal y local.

En la tabla 3 se señala una organización óptima de servicios, el nivel de atención y el sitio donde debe desplegarse. A nivel de atención primaria, es importante efectuar el tamiz metabólico ampliado universal y la detección de desviaciones del desarrollo con instrumentos psicométricos, lo que permitiría una identificación temprana. A nivel de salud mental comunitaria, se debe efectuar el tamizaje con instrumentos específicos de autismo y esta instancia puede capacitar al centro de salud, así como a la escuela efectuando la referencia educativa óptima, siendo esta instancia clave en la creación de enlaces intra e interinstitucionales oportunos. Grupos asistenciales

y académicos a nivel de hospitales generales o pediátricos con foco en los TEA es una necesidad, en donde también se efectúe un abordaje integral de las patologías comórbidas médicas, psiquiátricas y no psiquiátricas del paciente con trastornos del espectro autista.

El tercer nivel de atención o el servicio especializado, en unidades con manejos interdisciplinarios en salud mental, se encargan de evaluaciones especiales, comorbilidades psiquiátricas complejas, investigación clínica y básica, así como elaboración de planes específicos de abordaje (lineamientos) de aplicabilidad federal.

En el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N Navarro” se reciben a todos los menores de edad con sospecha y/o diagnóstico de TGD/TEA y una vez confirmado el diagnóstico son canalizados al área de hospital parcial, la cual a través de un equipo interdisciplinario se encarga de consolidar el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de cada caso en particular, determinando el nivel de atención que se requiere incluyendo la permanencia dentro de esta institución.

Tabla 3. Organización óptima de servicios en los TEA

Niveles de Atención	Sitio	Servicio
Atención comunitaria	Familia, escuelas, casas hogar	<ul style="list-style-type: none"> • Orientación sobre riesgos perinatales. • Orientación y educación en crecimiento y desarrollo con énfasis en la comunicación, el desarrollo social y emocional. • Orientación sobre discapacidad.
Atención Primaria	Familia, escuelas, casas hogar	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de desviaciones del desarrollo. • Identificación de los factores de protección y riesgo. • Manejo básico de problemas conductuales y seguimiento de los niños con TEA.

Atención mental comunitaria	Centros comunitarios de salud mental, (CECOSAM, USAER, UNEMES, etc).	<ul style="list-style-type: none"> • Detección específica y tamizaje de los TEA. • Investigación y tratamiento de problemas conductuales severos canalizados de la atención primaria. • Supervisión y entrenamiento al personal del nivel de atención primaria. • Enlaces intra e inter sectoriales y con ONGs para iniciativas de prevención y promoción.
Hospital general ó pediátrico	Hospitales generales, hospitales pediátricos	<ul style="list-style-type: none"> • Investigación y tratamiento de problemas severos canalizados de la atención mental comunitaria. • Consultoría, supervisión y entrenamiento al personal de la atención mental comunitaria. • Enlaces intra e inter sectoriales para iniciativas de prevención y promoción.
Servicios especializados	Instituciones de cuidado crónico, unidades especializadas de adolescentes, centros de abuso al menor	<ul style="list-style-type: none"> • Servicios altamente especializados de diagnóstico y tratamiento. • Asesoría y capacitación a todos los niveles de atención. • Programas de rehabilitación con énfasis en la adaptación, la inserción social, ocupacional y vocacional.

REFERENCIAS

1. National Institute of Child Health Development. Preguntas y respuestas sobre el autismo para profesionales de la salud. Consultado el día 21 de octubre de 2008. Disponible en: <http://www.nichd.nih.gov>
2. Doyle B, Iland E. Autism spectrum disorders from A to Z. Consultado el día 15 de octubre de 2008. Disponible en: <http://www.ninds.nih.gov>.
3. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, et al.. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. MMWR Surveill Summ. 2016 Apr; 65(3):1-23.
4. Christensen DL, Baio J, Braun KV, 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(No. SS-3)(No. SS-3):1–23.
5. Fombonne E, Marcin C, Manero AC, Bruno R, Diaz C, Villalobos M, Ramsay K, Nealy B. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. J Autism Dev Disord. 2016 May; 46(5):1669-85.
6. Tanguay P. Pervasive Developmental Disorders: A 10-Year Review Research Update Review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39(9):1079-1095.
7. Casanova M. Anomalías en los circuitos corticales en los cerebros de pacientes con autismo. En: Asociación de padres de personas con autismo (APNA) (eds). Nuevos desarrollos en autismo: el futuro es hoy. Madrid: APNA; 2005;345-371.
8. Ramachandran V, Oberman L. Broken Mirrors, a theory of autism. Scientific American 2006;63-69.
9. Casanova M. Anomalías en los circuitos corticales en los cerebros de pacientes con autismo. En: Asociación de padres de personas con autismo (APNA) (eds). Nuevos desarrollos en autismo: el futuro es hoy. Madrid: APNA; 2005;345-371.
10. Mundy P, Thorp D. Atención conjunta y autismo: teoría, evaluación y neurodesarrollo. En: Asociación de padres de personas con autismo (APNA) (eds). Nuevos desarrollos en autismo: el futuro es hoy. Madrid: APNA; 2005; p. 123-169.
11. Wing L. El autismo en niños y adultos, una guía para la familia. Barcelona: Paidós; 1998.
12. Lopez-Rangel E, Lewis MES. Loud and clear evidence for gene silencing by epigenetic mechanisms in autism spectrum and related neurodevelopmental disorders. Clin Genet. 2006 Jan;69(1):21–2.

13. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The Genetics of Autism. *Pediatrics*. 2004 May 1;113(5):e472–86.
14. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1770–7.
15. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R, et al. Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism. *New England Journal of Medicine*. 2008 Feb 14;358(7):667–75.
16. Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB, et al. Clinical Genetic Testing for Patients With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2010 Apr;125(4):e727–35.
17. Wolpert CM, Menold MM, Bass MP, Qumsiyeh MB, Donnelly SL, Ravan SA, et al. Three probands with autistic disorder and isodicentric chromosome 15. *Am J Med Genet*. 2000 Jun 12;96(3):365–72.
18. Bolton PF, Dennis NR, Browne CE, Thomas NS, Veltman MW, Thompson RJ, et al. The phenotypic manifestations of interstitial duplications of proximal 15q with special reference to the autistic spectrum disorders. *Am J Med Genet*. 2001 Dec 8;105(8):675–85.
19. McBride KL, Varga EA, Pastore MT, Prior TW, Manickam K, Atkin JF, et al. Confirmation study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental delays/mental retardation and macrocephaly. *Autism Res*. 2010 Jun 1;3(3):137–41.
20. Bolton PF, Dennis NR, Browne CE, Thomas NS, Veltman MW, Thompson RJ, et al. The phenotypic manifestations of interstitial duplications of proximal 15q with special reference to the autistic spectrum disorders. *Am J Med Genet*. 2001 Dec 8;105(8):675–85.
21. Mazina V, Gerdtts J, Trinh S, Ankenman K, Ward T, Dennis MY, et al. Interactive effects of copy number variation and maternal infection on autism impairment. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36(2):61–7.
22. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics*. 2011 Aug 1;128(2):344–55.
23. Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF, Lorenz JM, Paneth N, Whitaker AH. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Adolescents Born Weighing ≥ 2000 Grams. *Pediatrics*. 2011 Nov 1;128(5):883–91.
24. Joseph RM, Korzeniewski SJ, Allred EN, O’Shea TM, Heeren T, Frazier JA, et al. Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar;216(3): 304.e16.

25. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee L-C, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced Parental Age and the Risk of Autism Spectrum Disorder. *Am J Epidemiol*. 2008 Dec 1;168(11):1268–76.
26. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012 Aug 23;488(7412):471–5.
27. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1763–6.
28. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive Developmental Disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and Links With Immunizations. *Pediatrics*. 2006 Jul 1;118(1):e139–50.
29. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson P-B, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med*. 2003 Aug;25(2):101–6.
30. Kanner, L. Autistic disturbances of affective contact. *Pathology*, 1943; 217-250.
31. Asperger, H. "Die Autistischen Psychopathen" im Kindesalter, *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1994;117:76–136.
32. Wing, L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological Medicine*, 1981;11:115-129.
33. Wing, L, Gould, J. "Severe Impairments of Social Interaction and Associated Abnormalities in Children: Epidemiology and Classification", *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1979;9:11-29.
34. Filipek PA, Accardo P, Baranek GT et al. The screening for autism and pervasive developmental disorders in very young children. *BCMJ*, 2001,43, (5), 266-271.
35. World Health Organization. *Classification of Mental and Behavioural Disorders*. 10th ed Geneva: World Health Organization; 1992.
36. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
37. Harris JC. New classification for neurodevelopmental disorders in DSM-5. *Curr Opin Psychiatry*. 2014; 27(2): 95-97.
38. Filipek AP, Accardo JP, Baranek TG, Cook HE, Dawson G, Gordon B, et.al. The screening and Diagnosis of Autistic Spectrum Disorders. *J Autism Developmental Disorders* 1999;29:439-484.

39. Cuadrado P, Valiente S. Niños con Autismo y TGD. ¿Cómo puedo ayudarles?. España: Editorial Síntesis , S.A; 2005.
40. Carrascón Carabantes C. Señales de Alerta de los Trastornos del Espectro Autista. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012, p.305-8.
41. Medina M, Caro I, Muñoz P, Leyva J, Moreno J, Vega S. Neurodesarrollo Infantil: Características Normales y Signos de Alarma en el Niño Menor a Cinco Años. En Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. Vol.32 No.3 Lima Julio/Septiembre 2015.
42. Hervás A, Balmaña N, Salgado M. Los Trastornos del Espectro Autista (TEA). En Pediatría Integral 2017; XXI (2): 92-108
43. Schopler E, Reichler R, Rothen B. The Childhood Autism Rating Scale (CARS). Western Psychological Services (WPS). 2002; Los Angeles.
44. Smith B, Jones S, Simpson R. The Asperger Syndrome Diagnostic Scale (ASDS). Ed and International Publisher, Texas, 2001.
45. Rutter M, Lee A, Lord C. Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). Western Psychological Service E.U. 2003: Los Angeles.
46. Lord C, Rutter M, Di Lavore P, Risi S. Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-G). Western Psychological Service. 1999-2001: Los Angeles.
47. Sparrow S, Cicchetti D, Balla D: VINELAND-II Adaptive Behavior Scales, Survey Forms Manual. Circle Pines, Minnesota, NCS Pearson INC. 2005.
48. Thorndike R, Hagen E, Sattler G. The Stanford-Binet intelligence scale: fourth edition Chicago. The Riverside Publishing Company, 1987.
49. Weschler D. Escala de inteligencia para escolares. Wisc-IV. México, El Manual Moderno. The Psychological Corporation, 2007.
50. Raven J. Test de Matrices Progresivas de Raven (Escala Especial y General). Editorial Paidós Mexica, 2004.
51. Dunn L, Padilla E. Test de Vocabulario en Imágenes de Peabody (Peabody picture vocabulary), México, 1986.
52. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. J Autism Dev Disord. 2006; 36:849-861.
53. Fombonne, E. Epidemiological studies of pervasive developmental disorders. in: F.R. Volkmar, A. Klin, R. Paul, D.J. Cohen (Eds.) Handbook of Autism and Pervasive

Developmental Disorders. 3rd ed. Wiley, Hoboken, NJ; 2005.

54. Volkmar, F.R. and Klin, A. Issues in the classification of autism and related conditions. in: F.R. Volkmar, A. Klin, R. Paul, D.J. Cohen (Eds.) Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders. 3rd ed. Wiley, Hoboken, NJ; 2005: 5–41.

55. Mazefsky C, White SW, Siegel M, et al. The role of emotion regulation in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52:679-688.

56. Sterzing PR, Shattuck PT, Narendorf FC, Wagner M, Cooper BP. Bullying involvement and autism spectrum disorders: prevalence and correlates of bullying involvement among adolescents with an autism spectrum disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166:1058-1064.ed. Wiley, Hoboken, NJ; 2005: 88–125

57. Frazier JA, Biederman J, Bellordre CA. Should the diagnosis of attention deficit/hiperactivity disorder be considered in children with pervasive developmental disorder? *J Atten Disord* 2001; 4: 203-11. 42.

58. Goldstein S, Schwabach AJ. The comorbidity of pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder: results of a retrospective chart review. *J Autism Dev Disord* 2004; 34: 329-39. 43. Barkley R. ADHD and the nature of selfcontrol. New York: Guilford Press; 1997.

59. Prior, M., Williams , K. A Review of the Research to Identify the Most Effective Models of Practice in Early Intervention for Children with Autism Spectrum Disorders. The Australian Autism Research Collaboration now .The Australian Society for Autism Research (ASFAR).

60. Smith T, Groen AD, Wynn JW. Randomized trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. *Am J Ment Retard* 2000;105: 269-85.

61. Lovaas, O. I. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1987;55(1), 3–9.

62. Greenspan, S. I., Wieder, S. Developmental patterns and outcomes in infants and children with disorders in relating and communicating: A chart review of 200 cases of children with autistic spectrum diagnoses. *Journal of Developmental and Learning Disorders*, 1997;1(1), 87–141.

63. Rogers, S. J. A comprehensive, integrated educational approach to young children with autism and their families. In S.J. Harris, & J. Handleman. *Preschool Education Programs for Children with Autism*.2000 ;(2):95-134.

64. Schopler E, Brehm SS, Kinsbourne M, Reichler RJ. Effect of Treatment Structure on Development in Autistic Children. *Arch Gen Psychiatry*. 1971 May 1;24(5):415–21.

65. Lord C, Wagner A, Rogers S, Szatmari P, Aman M, Charman T, et al. Challenges

in evaluating psychosocial interventions for autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2005; 35: 695-711

66. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e17–23.

67. M.M. La Inclusión de Niños y Niñas con Trastorno Del Espectro Autista en las Escuelas en la Ciudad de México. The University of Manchester. 2012;6:86

68. Trastornos Generalizados del desarrollo. Guías Clínicas. Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”. 2010;232:235.

69. Matson, J. Wilkins, J. Early identification and diagnosis in autism spectrum disorders in young children and infants: How early is too early?. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2 (2008) 75–84

70. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Clinical Guideline. Autism: recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health 2011.

71. Koegel, R. L., Bimbela, A., & Schreibman, L. (1996). Collateral effects of parent training on family interactions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26(3), 347-359.

72. Sally J., Rogers, Dawson. Early Start Denver Model for Young Children with Autism: Promoting Language, Learning, and Engagement. 2010;(2),14:34

73. Lorberg B, Robb A, Pavuluri M, Chen DTW, Wilens T. Pediatric Psychopharmacology: Food and Drug Administration Approval Through the Evidence Lens. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014 Jul 1;53(7):716–9.

74. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):314-21.

75. Shea S, Turgay A, Carrol A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004 Nov;114 (5):e634-41.

76. Owen R, Sikich L, Marcu RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1533-40. doi: 10.1542/peds.2008-3782.

77. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.

2009 Nov;48(11):1110-9. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b76658.

78. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagurky K, Novotny S, Wassermn S, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Mar;30(3):582-9.

79. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jun;66(6):583-90. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.30.

80. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Nov;62(11):1266-74.

81. Harfterkamp M, Van de Loo-Neus G, Minderaa RB, Van der Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Jul;51(7):733-41.

82. 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 Apr;44(4):948-57. doi: 10.1007/s10803-013-1952-2.

83. Goldman SE, Adkins KW, Calcutt MW, Carter MD, Goodpaster RL, Wang L, et al. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J Autism Dev Disord*. 2014 Oct;44(10):2525-35. doi: 10.1007/s10803-014-2123-9.

84. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Nov;56(11):948-957.e4

85. Volkmar FR, Lord C, Klin A, Cook E. Autism and the pervasive developmental disorders. En: M. Lewis (Ed). *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, Books@Ovid, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

86. Steinhausen HC, Mohr Jensen C, Lauritsen MB. A systematic review and meta-analysis of the long-term overall outcome of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 133: 445–452. DOI: 10.1111/acps.12559

87. Diario Oficial de la Federación. Cámara de diputados del h. congreso de la unión. Ley general para la atención y protección a personas con la condición del espectro autista. 30 de abril de 2015.