

Comorbilidades médicas en los trastornos del espectro autista

Manual básico para el personal de atención de salud y formuladores de políticas

Segunda Edición: : Julio 2014

Elaborado por:

- **Treating Autism**
- **ESPA Research**
- **Autism Treatment Plus**



AUTISM RESEARCH INSTITUTE
Autism is Treatable

Este documento fue traducido al español gracias a Autism Research Institute www.autism.com



Treating Autism, una organización benéfica administrada en su totalidad por voluntarios, le ofrece información y apoyo a familias e individuos afectados por el autismo con el fin de superarles la calidad de vida a estos individuos.

Organización benéfica registrada: www.treatingautism.co.uk

No. 1113628, Sociedad de responsabilidad limitada registrada en Inglaterra: No. 5594787.



ESPA Research es una subsidiaria sin fines de lucro de ESPA (Education and Services for People with Autism) [Educación y Servicios para Individuos con Autismo] que se dedica a practicar investigaciones de alta calidad referentes al autismo y condiciones relacionadas a esta condición exclusivamente para el beneficio público.

www.espa-research.org.uk

ESPA Research Ltd. Registro de la compañía: 6862992. ESPA Organización Benéfica Registrada No. 1037868 | Compañía No. 2909953



Autism Treatment Plus, se dedica a ayudar a los individuos con autismo lograr un nivel óptimo de salud y aprendizaje y les proporciona acceso a servicios diagnósticos, médicos y conductuales.

www.autismtreatment.org.uk

Sociedad de responsabilidad limitada registrada en Inglaterra: No. 08623707.

© Publicaciones de Treating Autism, 2014

Segunda edición, publicada en julio del 2014. (Primera edición publicada en marzo del 2013).

Todos los derechos reservados. La reproducción de este informe, mediante fotocopia o medios electrónicos y en su totalidad e inalterado, se permite únicamente con fines no comerciales; de lo contrario, ninguna parte de este informe podrá reproducirse, adaptarse, almacenarse en un sistema de recuperación de datos ni transmitirse por ningún medio, sea éste electrónico, mecánico, fotocopia o cualquier otro, sin previa autorización por escrito de Treating Autism Publications.

ISBN: 978-0-9575787-4-6

Una versión pdf de esta publicación está disponible en el sitio web de Treating Autism www.treatingautism.co.uk. Para obtener copias impresas adicionales de esta publicación, favor de solicitarlas por correo electrónico a: mail@treatingautism.co.uk

Con el fin de proteger la privacidad de los individuos en los ejemplos de los casos prácticos a continuación, se han cambiado todo los nombres.

This document is also available in English (www.treatingautism.co.uk)



Ce document est aussi disponible en français (www.autismcanada.org)



Resumen ejecutivo

El trastorno del espectro autista (ASD, por sus siglas en inglés y TEA, por sus siglas en español) es una condición compleja y altamente heterogénea del neurodesarrollo. Aunque TEA en la actualidad se diagnostica según la presencia y gravedad de las anomalías intrínsecas en la comunicación social y comportamientos repetitivos, hoy en día se sabe que muchas condiciones médicas comunes se manifiestan más notablemente en individuos con TEA que en la población general. La mortalidad prematura también se observa más pronunciadamente entre individuos con TEA. Aun así, según informes extensos y estudios publicados de casos prácticos, se han presentado muchos casos de síntomas de condiciones médicas, a veces graves, que se atribuyen sin investigarse a ‘comportamientos’, ‘cuestiones de salud mental’ o sencillamente al propio TEA.

Las dificultades de comunicación pueden representar un obstáculo significativo al acceso de una atención apropiada de salud para personas con TEA. Estos problemas se agudizan si un padre o cuidador no supiera que los síntomas deberán reportarse ser importantes, especialmente si se ha hecho caso omiso de éstos en un pasado. A todo profesional de atención de salud y a todo otro profesional que colabore con los padres y cuidadores le incumbe reconocer y responder a estos retos para poderles prestar el tratamiento adecuado a individuos con TEA.

Este documento hace un resumen de la rápidamente cambiante literatura de investigación con el fin de apoyar a toda parte responsable entender los posibles mecanismos, sintomatología, comportamientos y otras posibles consecuencias de las comorbilidades médicas en TEA, por consiguiente, haciendo posible la superación de la atención al paciente, realce en la calidad de vida de individuos con TEA, menos dependencia y reducción de costos a largo plazo.

“Se deberá anticipar comorbilidad en los trastornos del espectro autista — directa o indirectamente. Las condiciones comórbidas podrían ser marcadores de la patofisiología subyacente y exigir un método de tratamiento más variado.”

Isaksen y otros, 2012. ‘Los niños con trastornos del espectro autista: La importancia de las investigaciones médicas.’

Introducción

Muchos niños y adultos diagnosticados con TEA sufren problemas comórbidos de salud. Estudios recientes a gran escala, incluyendo una evaluación detallada que condujo el Centro de Control y Prevención de Enfermedades Estadounidense (CDC, por sus siglas en inglés) han confirmado que varias condiciones médicas se encuentran pronunciadamente sobrerrepresentadas en individuos con TEA en comparación con la población en general y otros cálculos de prevalencia de condiciones del desarrollo. Los individuos con TEA presentan índices mucho más altos de los previstos en una serie de condiciones médicas estudiadas: incluyendo infecciones respiratorias y del oído, alergias a alimentos, rinitis alérgica, dermatitis atópica, diabetes tipo I, asma, trastornos gastrointestinales (GI, por sus siglas en inglés), trastornos del sueño, esquizofrenia, dolores de cabeza, migrañas, convulsiones y distrofia muscular (Chen, 2013; Gurney, 2006; Kohane y otros, 2012; Isaksen y otros, 2012; Mazurek y otros, 2012; Schieve y otros, 2012).

Un estudio reciente a gran escala que examinó los registros de salud de 2.5 millones de individuos encontró índices pronunciadamente más altos de lo normal de casi todo trastorno médico y psiquiátrico de importancia en adultos con TEA que incluyeron trastornos gastrointestinales, epilepsia, dislipidemia, deficiencias de la vista y audición, hipertensión, condiciones autoinmunitarias, asma, alergias y otros, extendiéndose a lo largo de todo grupo etario (Croen y otros, 2014). Este estudio confirma los descubrimientos de estudios anteriores que observaron que, sin intervención, existe un riesgo pronunciadamente mayor de que adultos con TEA

RENUNCIA DE RESPONSABILIDAD:

Ninguna información en este documento deberá interpretarse como consulta médica. Los autores de los artículos, las organizaciones benéficas asociadas y los contribuidores individuales no se responsabilizan ni se comprometen por una decisión que se tome como resultado de la información en el presente informe.

desarrollen muchas condiciones médicas (Tyler y otros, 2011). Los adultos con discapacidades del desarrollo también se exponen a un riesgo mucho mayor de desarrollar osteoporosis y presentan un nivel extremadamente alto de desmineralización ósea (Jaffe y otros, 2001; Jaffe y Timell, 2003). Los resultados de estos estudios indican que la **composición biológica de los individuos con TEA contribuye a algunas de las enfermedades.** En una población con TEA de edad cada vez más avanzada, el impacto de otras comorbilidades de salud relacionadas con la edad en la calidad de vida y riesgo de mortalidad temprana aún está por verse (Perkins y otros, 2012).

“El tratamiento de condiciones médicas comórbidas podría resultar en mejoras considerables de la calidad de vida, tanto para el niño como sus padres. Las investigaciones que se deberán implementar podrían variar tanto dentro del espectro autista como en el individuo.”

Isaksen y otros, 2012 'Los niños con trastornos del espectro autista: La importancia de las investigaciones médicas.'

La mortalidad temprana aumenta pronunciadamente en individuos con TEA; los índices de mortalidad son de tres a diez veces más altos que los de la población general (Bilder y otros, 2013; Woolfenden y otros, 2012). Las muertes suelen ser el resultado de complicaciones por las condiciones médicas, como epilepsia, al igual que trastornos gastrointestinales y respiratorios (Gillberg y otros, 2010; Pickett y otros, 2011; Shavelle y otros, 2001) y también causas accidentales de muerte como resultado de comportamientos arriesgados y peligrosos.

“Los adultos con TEA sobrellevan una carga considerable de condiciones serias psiquiátricas y médicas. Las deficiencias subyacentes de comunicación social e intensificación de sensibilidades sensoriales en estos individuos con toda probabilidad impiden poder prestarles atención preventiva de salud. Será necesario superar estrategias para prestarle una atención de salud más apropiada y eficaz a esta creciente población.” (Croen y otros, 2014)

Las personas con TEA no sólo sufren índices más altos de comorbilidad médica y mortalidad temprana,

y desembolsan más por costos y hacen más uso de servicios atención de salud, sino además consistentemente confrontan obstáculos que les impiden acceso a la atención médica correspondiente (Barrett y otros, 2012; Gurney, 2006; Liptak y otros, 2006; Tregnago, 2012). Sumado a las manifestaciones conductuales de TEA y dificultades de comunicación, estas condiciones médicas provocan desafíos para el especialista clínico al tratar de reconocer, evaluar y controlar la enfermedad (Olivie, 2012; Venkat y otros, 2012). Un estudio encontró que casi un tercio de los adultos con un cuadro clínico de autismo de alto funcionamiento reportó no haber recibido la atención médica apropiada para contrarrestar problemas físicos de salud (Nicolaidis y otros, 2013). Se teme que en **aquellos gravemente afectados por el autismo** y a quienes les fuera menos posible comunicarse con especialistas clínicos y cuidadores, una atención **médica subóptima sea aún más probable.**

En una encuesta de familias con TEA (n=304) que condujo Treating Autism en el 2014, sólo el 22% de los participantes reportó que “el médico de NHS le prestó una minuciosa investigación a los síntomas de la persona con TEA.” Cuando se les preguntó qué tipo de síntomas los profesionales de NHS dieron por alto como resultado de TEA, las respuestas incluyeron vómitos frecuentes, estreñimiento grave, hiperactividad, diarrea, gritos, autolesión, dormir pocas horas en la noche, comportamientos convulsivos, arrebatos agresivos, no crecer, contorsiones/adaptar posturas, beber cantidades excesivas de agua, caminar en puntillas, mascar/comer artículos no comestibles, tics y tirones. Únicamente el 10% de los participantes se encontraba “muy satisfecho” con las experiencias de los pediatras y médicos generales de NHS, mientras que el 51% y 46% respectivamente “no se encontraban satisfechos”; el 80% de los participantes acudió a instalaciones médicas particulares para la atención de sus hijos con TEA (Encuesta de Treating Autism, 2014).

Con fines de asegurar que los pacientes con TEA no queden privados de derechos del sistema de atención de salud **es de suma importancia que los profesionales de salud no hagan caso omiso de síntomas inusuales y de una afección médica clasificándolos ser conductuales o ‘parte del autismo.’** El dolor y los problemas físicos que sufren los individuos con TEA – especialmente en

aproximadamente el 40% de la población con dificultades serias de comunicación o discapacidad intelectual – frecuentemente se manifiestan de forma atípica y, por lo, tanto con frecuencia se descartan erróneamente como problemas conductuales o de salud mental. Además de los reportes de cuidadores, los estudios publicados de casos prácticos ofrecen ejemplos de dichos ‘enmascaramientos diagnósticos’ e ilustran con qué facilidad estas inusuales manifestaciones las pueden pasar por alto los proveedores de atención de salud por desconocimiento (Goldson y Bauman, 2007; Jones y otros, 2008; Lea y otros, 2012; Smith y otros, 2012). Podría alegarse que descartar manifestaciones atípicas de dolor y cuestiones físicas como comportamientos autistas ‘representa una discriminación total del paciente, donde a ‘una persona se le trate menos favorablemente que a otra y el tratamiento fuese por una razón relacionada con la característica protegida de la persona,’ p.ej: incapacidad (Ley de Igualdad 2010).

“El componente más desafiante de la coordinación se trata de la evaluación e interpretación de la sintomatología del cuadro clínico y considerar condiciones médicas entre las posibles causas subyacentes.” (Smith y otros, 2012)

A este respecto, no existen pruebas que atribuyan comportamientos como darse cabezazos, despertarse en la noche, agresión y adoptar posturas directamente a la patofisiología del autismo; de hecho, existen pruebas contundentes de lo contrario, según lo refleja un informe de consenso publicado en la revista American Academy of Pediatrics (AAP, por sus siglas en inglés), que expresa que: **“Los proveedores de atención deberán estar conscientes de que los problemas conductuales en pacientes con TEA podrían ser el síntoma principal o único de la condición médica subyacente, incluso algunos trastornos gastrointestinales.”** (Buie y otros, 2010a).

AAP, en su muy difundida publicación Autism A.L.A.R.M. (2004), les aconseja a los especialistas clínicos escuchar a los padres ya que ellos “generalmente sí prestan información precisa y de calidad;” no obstante, también es importante reconocer que los padres y cuidadores podrían enfrentarse a obstáculos de comunicación ante el niño con TEA y que este problema se agudiza si no

están conscientes de las posibles implicaciones de la sintomatología, especialmente si en cualquier momento se les ha informado que los comportamientos son ‘ sencillamente autismo’. Por lo tanto, sostenemos que los proveedores de atención de salud han de asegurar que los padres y cuidadores entiendan que los comportamientos en el autismo pueden ser de origen físico y pueden identificarse mediante investigaciones minuciosas y apropiadas, y que además se les puede prestar tratamiento y controlar mediante la atención correspondiente de salud.

Las deficiencias en la comunicación e interacción social son por definición síntomas claves de TEA y desempeñan un papel en los desafíos que los especialistas clínicos enfrentan al diagnosticar comorbilidades médicas; no obstante, el cambiante campo de investigación indica que algunos de los síntomas y comportamientos que frecuentemente se desarrollan en el autismo se han erróneamente supuesto ser el resultado del propio autismo o clasificados de manera inconcreta ser un problema de salud mental; éstos incluyen la ansiedad, agresión, agitación, irritabilidad, impulsividad, falta de concentración, perturbación del sueño, autolesión, comportamientos autoestimulantes, falta de coordinación e hipersensibilidad visual, táctil y auditiva. Estos supuestos ‘comportamientos autistas’ conllevan un considerable impacto negativo, no solamente para el individuo con TEA, sino también para las familias y sociedad en general (Cheely y otros, 2012; Geluk y otros, 2011; Quek y otros, 2012; Sukhodolsky y otros, 2008). Los comportamientos desafiantes en particular son frecuentes y debilitantes en individuos con TEA; un estudio reciente encontró un índice más alto del anticipado de

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 1 Munair es un niño de 5 años con autismo regresivo. El chico evolucionaba razonablemente bien cuando desarrolló lo que semejaban comportamientos autolesivos. Munair con frecuencia se pegaba con fuerza en la mandíbula, siempre dirigiéndose al occipucio, lo que resultaba en un ruido sordo. A la misma vez desarrolló la tendencia de saltar desde alturas cada vez más altas. El reconocimiento del niño reveló que sufría efusiones purulentas bilaterales en el oído. A pesar de un buen consumo de alimentos, Munair pesaba menos de lo indicado y se encontraba desnutrido. La administración de amoxicilina no tuvo éxito. Azitromicina ayudó pronunciadamente, pero una vez suspendido el fármaco hubo recurrencia. Un ciclo de azitromicina de 5 días seguido de dosificación en días alternos no resultó en un mejoramiento pronunciado y sostenible. Se estima que los golpes a la mandíbula eran un intento de destupir los oídos.

comportamientos agresivos donde los padres reportaron que el 68% de sus hijos con TEA demostraron agresión hacia un cuidador y 49% hacia un individuo que no fuera cuidador (Kanne y Mazurek, 2011). Los costos, tanto humanos (Hodgetts y otros 2013) como monetarios (Buescher y otros 2014; Cidav y otros, 2012; Lavelle y otros, 2014) que reflejan estos datos estadísticos son incalculables, especialmente dado los cada vez más crecientes índices de autismo (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, 2012; 2014; Ouellette-Kuntz y otros, 2014; Zahorodny y otros, 2012).

“Este reciente y rápido aumento de la prevalencia de TEA enfatiza la importancia de continuar la vigilancia con el fin de monitorear tendencias en la población y la necesidad de continuar ampliando las investigaciones referentes a los factores de riesgo, etiología e intervenciones eficaces.” (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, 2014)

Estado actual de conocimientos

Las investigaciones neurológicas, inmunológicas, metabólicas, endocrinas y epidemiológicas actuales se encuentran a la vanguardia de un cambio paradigmático en nuestro entendimiento de TEA. Los estudios publicados en el entorno de revisión por pares durante los últimos años reafirman muchos de los descubrimientos anteriores referentes a la presencia de **extensas anomalías biomédicas** en casos de autismo. Aunque TEA se ha comúnmente supuesto ser un trastorno del neurodesarrollo y conductual que únicamente afecta las funciones cerebrales, y se ha mantenido dentro de los lindes disciplinarios de la psiquiatría y

neurología, hoy en día se está reconociendo cada vez más ser un trastorno del cuerpo entero. Los déficits intrínsecos de comunicación, interacción social, comportamientos restrictivos/estereotípicos y otros comportamientos que se observan corrientemente en TEA se pueden razonablemente explicar ser **manifestaciones superficiales de una variedad de procesos biológicos sistémicos y complejos.**

Las crecientes pruebas científicas desafían las suposiciones previas de que el autismo es una condición congénita inalterable, ya que numerosos estudios ahora confirman que los chicos con un desarrollo normal pueden repentinamente perder los hitos del desarrollo, de habilidades sociales y de lenguaje previamente adquiridos y revertir al autismo; las razones no son ampliamente conocidas ya que desafortunadamente las regresiones son raramente el tema de investigaciones clínicas detalladas como las que se presentarán a continuación. Los chicos que pierden habilidades previamente adquiridas y revierten al autismo comprenden más del 30% de todos los casos autistas, y parece existir un nexo definitivo entre la regresión y los resultados funcionales negativos a largo plazo (Barger y otros, 2012; Goin-Kochel y otros, 2014). Además de lo anterior, se ha reportado un número creciente de patrones inusuales de regresión – incluyendo regresiones repetidas, regresiones que incluyeron pérdida de habilidades de motricidad gruesa y/o regresiones después de los tres años de edad (Weismann y otros, 2008).

En algunos casos existen circunstancias muy definidas – esclarecidas por detalladas investigaciones clínicas – referentes a las razones de dicha regresión. Estos casos incluyen el desarrollo de encefalitis del receptor anti-NMDA y recuperación de síntomas autistas y deficiencias neurológicas tras el tratamiento correspondiente (Armangue y otros,

2013; Creten y otros, 2011; Gonzalez-Toro y otros, 2013; Scott y otros, 2013). Otras circunstancias incluyen encefalopatía de origen viral. Aunque las enfermedades agudas ocasionadas por un virus herpes, especialmente el citomegalovirus, son las que se reportan con mayor frecuencia (DeLong y otros, 1981; Ghaziuddin y otros, 2002; Gillberg, 1986; Libbey y otros, 2005; Stubbs, 1978), también se han documentado casos de **regresión autista a razón de encefalitis** por enterovirus que incluyeron la pérdida de hitos ya adquiridos de lenguaje y desarrollo en un niño pequeño previamente saludable (Marques y otros, 2014), al igual que reportes de regresiones autistas, incluyendo algunas de desarrollo tardío, tras contraer malaria y meningoencefalitis neumocócica (Baldaçara y otros, 2011; Mankoski y otros, 2006). Otro ejemplo de este fenómeno es la encefalitis infantil por el VIH, donde los síntomas y comportamientos autistas que se desarrollan no se distinguen del autismo idiopático y pueden en muchos casos revertir o mejorar tras el uso de terapia antirretroviral (Brouwers y otros, 2004; Moss y otros, 1994; Tepper y otros, 1998).

Reportes preliminares de una mejora a largo plazo en niños con autismo idiopático tras el uso prolongado de terapia esteroidea dan crédito a las teorías que proponen que los procesos inflamatorios e/o inmunológicos desempeñan un papel causativo en la regresión autista (Duffy y otros, 2014). Lamentablemente para los pacientes y sus familias, en la gran mayoría de los casos, las circunstancias de la regresión autista, como la pérdida del habla y regresión conductual repentinas, generalmente no provocan investigaciones médicas.

Algunos niños en el espectro autista presentan síntomas decrecientes o hasta una recuperación completa de TEA tras intervenciones intensivas de varios tipos (Anderson y otros, 2013; Barger y otros, 2012; Ekinci y otros 2012; Eriksson y otros, 2012; Fein y otros, 2013; Mukaddes y otros, 2014; Orinstein y otros, 2014; Pellicano, 2012). En particular, el estudio que condujo Deborah Fein y colegas desafiaba la suposición de que TEA es estático y de toda una vida, ofreciendo contundentes *“pruebas que indican que la recuperación del autismo es definitivamente posible y ofrece la posibilidad de mejoría, aún sin una normalización óptima.”* (Ozonoff, 2013). Dicha investigación también favorece la sugerencia de que el autismo es una condición plural y altamente heterogénea. A pesar de algunas características

“Es sumamente importante que los profesionales de atención de salud reconozcan que las condiciones médicas comórbidas, como alteraciones gastrointestinales, trastornos del sueño y la epilepsia son problemas verdaderos que afectan a los niños con trastornos del espectro autista.”

Lajonchere y otros, 2012 'Liderazgo en la atención de salud, investigación y superación de calidad para niños y adolescentes con trastornos del espectro autista: Austims Treatment Network [Red de Tratamiento del Autismo] y Autism Intervention Research Network on Physical Health [Red de investigación sobre la intervención del autismo en la salud física]'

compartidas en la presentación conductual, TEA podría referirse más acertadamente como ‘los autismos’ (Whitehouse y otros, 2013), probablemente con distintas subestructuras biológicas. Esta variabilidad de mecanismos patológicos subyacentes y la existencia de distintos subtipos en el autismo es un factor crucial que deberá tomarse en consideración al interpretar ensayos de tratamientos biomédicos en el autismo: es muy probable que muchos de estos ensayos no logren significación estadística sencillamente por no distinguir los subtipos biológicos o no identificar los mejores respondedores.

Aunque ya se encuentran en marcha estudios adicionales para esclarecer las razones exactas por las que algunos chicos típicos podrían desarrollar autismo o por qué otros chicos pierden su autismo tras intervención, ya está sólidamente establecido que existe un vínculo entre los **problemas médicos específicos y la gravedad de la condición.** Si estas comorbilidades se abordaran exitosamente, el resultado podría corresponder a una superación considerable del funcionamiento general en el paciente.

“Varias líneas de investigación alientan la idea de que los tratamientos biomédicos podrían algún día superar el pronóstico para la gran mayoría de niños diagnosticados con TEA.” (Helt y otros, 2008).

Algunas de las anomalías biomédicas que se han encontrado hasta la fecha en TEA incluyen, aunque no se limitan a: neuroinflamación y desregulación inmunológica, flora intestinal irregular, disfunción

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 2 Edward es un chico de 14 años con historial de autismo regresivo serio. Su cuadro clínico integraba un historial de 18 meses de alteraciones del comportamiento, un inicio subagudo de autolesión, agitación, despertarse con frecuencia en la noche y, más recientemente, agresión hacia los demás. Aunque por lo general mantenía su apetito, éste era variable. Las heces se reportaron ser normales en el contexto de estreñimiento prolongado. El doctor de cabecera le prestó referido a un pediatra quien lo remitió a un gastroenterólogo pediátrico quien a su vez lo refirió a un neurólogo. Al chico se le comenzó la administración de carbamazepina para estabilizar su estado de ánimo.

Durante la consulta, el chico se encontraba agitado, prefería sentarse pero frecuentemente se ponía de pie, paseándose de un lado a otro; al padre del niño le fue necesario prestarle una constante supervisión individual. Se le observó pegarle a su padre en dos ocasiones. El niño presentaba carencia de habla. No fue posible continuar el reconocimiento y se le volvió a referir a gastroenterología, de ahí se remitió a un cirujano general y se sometió a una funduplicación semiurgente. El comportamiento agresivo ha vuelto a surgir.

“El riesgo elevado de mortalidad relacionado con los trastornos del espectro autista en los cohortes del estudio parece estar vinculado a la presencia de condiciones médicas comórbidas y la discapacidad intelectual y no a los trastornos del espectro autista en sí, sugiriendo la importancia de coordinar la atención médica para esta subpoblación de individuos de alto riesgo con trastornos del espectro autista.”

Bilder y otros, 2012 'Índices excesivos de mortalidad y causas de muerte en los trastornos del espectro autista'

autónoma, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Todas estas irregularidades pueden tener consecuencias patológicas al igual que un impacto claramente negativo en el comportamiento y funcionamiento neurológico, tanto del niño como del adulto.

Neuroinflamación y desregulación inmunológica en TEA

Una gran proporción de individuos con TEA muestran señales de neuroinflamación persistente, alteración de las respuestas inflamatorias, al igual que irregularidades inmunológicas. Hoy en día abundan pruebas que sugieren que la función inmune irregular es una de las características claves en como mínimo un subgrupo autista, lo que podría desempeñar un papel en la patogénesis del trastorno. Ambos, los estudios de base poblacional al igual que las investigaciones experimentales sobre animales, señalan el papel directo que desempeñan las vías inmunológicas en el desarrollo y manifestaciones de los síntomas de TEA (favor de consultar la sección titulada ‘Sistema inmunológico en TEA: Investigación traslacional y pruebas clínicas’).

Las investigaciones postmortem e in vivo han encontrado **procesos inflamatorios crónicos**, como la activación microglial, en varias regiones del cerebro y del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés) (Chez y otros, 2007; Edmonson y otros, 2014; Li y otros, 2009; Morgan y otros, 2012; Suzuki y otros, 2013; Tetreault y otros, 2012; Vargas y otros, 2005; Wei y otros, 2011; Young y otros, 2011). Las deficiencias de la función microglial podrían

ofrecer una considerable explicación referente a los mecanismos de lesión de varios posibles factores ambientales en el autismo ya que se sabe que la microglía reacciona a cambios ambientales e influye el desarrollo cerebral y su plasticidad sináptica mediante mecanismos epigenéticos.

Estos descubrimientos de activación neuroinmune crónica en el cerebro y sistema nervioso central los acompañan hallazgos séricos, todos los cuales señalan una **desregulación crónica y extensa de mecanismos inmunológicos**. Los individuos con TEA presentan respuestas excesivas y distorsionadas de citoquinas, reactividad irregular de células T, función modificada de NK, activación irregular de células dendríticas mieloides y mastocitos (favor de consultar: ‘Trastornos alérgicos en TEA’), irregularidades de glóbulos blancos y mayor producción de autoanticuerpos (Abdallah y otros, 2012; Afaf El-Ansary y Al-Ayadhi, 2012; Breece y otros, 2013; Enstrom y otros, 2009; Ginsberg y otros, 2012; Hsiao, 2013b -repaso; Kameno y otros, 2013; Masi y otros, 2014; Molloy y otros, 2006; Naik y otros, 2011; Rodrigues y otros, 2014; Suzuki y otros, 2011).

Un posible nexo causal entre la deficiencia de la respuesta inmunológica y la disfunción metabólica y mitocondrial en TEA ha recientemente salido a relucir (Napoli y otros, 2014) (favor de además consultar la sección titulada ‘Irregularidades metabólicas, disfunción mitocondrial adquirida y estrés oxidativo en TEA’). Además de lo anterior, se ha encontrado una correlación entre los niveles de disfunción inmunológica — en particular los niveles de células T citotóxicas circulantes — y la conectividad neuronal irregular y disfunción cognitiva y ejecutiva en TEA (Al-Ayadhi y Mostafa, 2013; Ashwood y otros, 2011; Han, 2013). Semejantemente, los niveles del factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF, por sus siglas en inglés), una citoquina implicada en la patogenia de la sepsis y enfermedades inflamatorias y autoinmunológicas, también aumentan en TEA y coinciden con la gravedad de los síntomas (Grigorenko y otros, 2008).

Estas observaciones semejan hallazgos en otros estados de enfermedades inflamatorias e inmunomediadas en los que niveles elevados de citoquinas o anticuerpos a tejidos ‘propios’ están vinculados a la patogenia de la neuroinflamación, neurotoxicidad y lesión neuronal, al igual que deficiencias conductuales y cognitivas subsiguientes,

por ejemplo, esclerosis múltiple o disfunción neurológica por el VIH.

“La disfunción inmunológica desempeña un importante papel en la patofisiología de TEA.” (Abdallah y otros, 2014)

Si se abordaran con éxito las diferencias inmunológicas en TEA, esto podría aliviar algunos de los síntomas intrínsecos en por lo menos un subgrupo de los individuos afectados (Boris y otros, 2007; Chen y otros, 2014; Chez y Guido-Estrada, 2010; Chez y otros, 2012; Duffy y otros, 2014; Gupta y otros, 1996; Kraneveld y otros, 2014; Lv y otros, 2013; Matarazzo, 2002; Ramirez y otros, 2013; Sandler y otros, 2000; Sharma y otros, 2012; Stubbs y otros, 1980). Un ejemplo es el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIG, por sus siglas en inglés), lo cual resulta en una recuperación provisional aunque **casí completa de los síntomas autistas en un pequeño subgrupo de individuos** (Gupta, 2000; Plioplys, 1998). Las investigaciones futuras deberían tener como objetivo poder distinguir a dichos individuos para predecir con mayor precisión los posibles respondedores a dichos tratamientos.

Trastornos alérgicos en TEA: Efectos de las alergias en los comportamientos y el neurodesarrollo

Las enfermedades alérgicas suelen ser pronunciadamente más habituales en individuos con TEA y parecen influir el desarrollo o gravedad de los síntomas y comportamientos problemáticos en por lo menos un subgrupo de los individuos afectados. Varias manifestaciones alérgicas, incluyendo el asma, alergias nasales, enfermedades atópicas (mediadas por IgE), al igual que intolerancias alimentarias en la actualidad se conocen ser comunes en TEA y extenderse a lo largo de todo grupo etario (Chen y otros, 2013; Croen y otros, 2014; Kohane y otros, 2012; Schieve y otros, 2012). Además de lo anterior, parece **existir una asociación positiva entre la frecuencia y gravedad de las manifestaciones alérgicas y la gravedad del autismo**, donde las enfermedades alérgicas se han observado estar vinculadas a ambos los síntomas intrínsecos del autismo — deficiencias en la comunicación e interacción social y patrones repetitivos y

estereotípicos de comportamientos — al igual que a comportamientos como la ansiedad, hiperactividad e irritabilidad que comúnmente se atribuyen a ‘ser autista’ o tener problemas ‘de salud mental’ (Mostafa y otros, 2008; Shibata y otros, 2013).

“En nuestro estudio, que integra el mayor número de casos reportados hasta la fecha, los resultados respaldan la relación significativa entre TEA y las enfermedades alérgicas.” (Chen y otros, 2013)

Se ha demostrado que un reto con alérgenos respiratorios resulta en un aumento de síntomas autistas en más de la mitad de los niños que se estudiaron (Boris y Goldblatt, 2004) mientras que el tratamiento de las alergias con frecuencia resulta en una mejoría de los comportamientos negativos y desafiantes, al igual que una superación del funcionamiento en general (Chen y otros, 2013; Jyonouchi, 2010; Schieve y otros, 2012).

Aunque comúnmente se presume que la incomodidad y dolores relacionados con las enfermedades alérgicas sencillamente empeoran los síntomas conductuales, hay motivos para sospechar, como se ha discutido anteriormente, que la relación entre el autismo y las enfermedades alérgicas se debe a mecanismos patológicos compartidos (Angelidou y otros, 2011; Mostafa y Al-ayadhi, 2013; Theoharides, 2013; Tsai y otros, 2014). Estudios experimentales sobre animales ofrecen pruebas adicionales de que **en algunos casos la activación neuroinmunológica alérgica tal vez subyazca a los síntomas intrínsecos autistas e irregularidades conductuales** (de Theije y otros, 2013; Tonelli y otros, 2009).

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 3 Steven es un niño de 5 años con autismo pronunciadamente regresivo. El chico sufría de perturbaciones del sueño, restricciones alimentarias autoseleccionadas e hiperactividad pronunciada. No podía seguir instrucciones. Sólo consumía alimentos secos y ricos en almidón. A los padres les fue necesario ponerle un protector de plástico a la pantalla del televisor a razón de que Steven continuamente le daba bofetadas. El reconocimiento del chico descubrió amígdalas hipertróficas con eritema pronunciado y linfadenopatía reactiva de la cadena cervical anterior. Los análisis de sangre detectaron marcadores inflamatorios levemente elevados y niveles elevados de eosinófilos. Se le comenzó la administración de un ciclo prolongado de co-amoxiclav para contrarrestar faringitis estreptocócica. Dentro de tres semanas el chico se había calmado, parecía más feliz y amplió su dieta; además comenzó a obedecer una o dos instrucciones programadas. Los padres redujeron posibles alérgenos en su dormitorio y el niño comenzó a dormir sin interrupción.

“A las condiciones alérgicas se les puede prestar tratamiento con facilidad; no obstante, los niños con trastornos del espectro autista se les podrían subdiagnosticar y/o subtratar enfermedades alérgicas y otras condiciones comunes en la niñez en parte a razón del deterioro de las habilidades de comunicación. Los médicos practicantes deberán estar al tanto del posible impacto de las enfermedades alérgicas en los síntomas conductuales y actividad cognitiva de los niños con trastornos del espectro autista.”

Jyonouchi y otros, 2010 'Los trastornos del espectro autista y las alergias: Observación de una clínica de alergias e inmunología pediátrica'

Un creciente número de pruebas señala una conexión entre la presencia de enfermedades alérgicas, incluyendo alergias a alimentos, y el desarrollo conductual y neurológico (Chang y otros, 2013; Khandaker y otros, 2013; Meldrum y otros, 2012). Tanto las reacciones alérgicas mediadas por IgE como las no mediadas por IgE se reconocen ser factores causales de ansiedad y trastornos del estado de ánimo. Dichas reacciones alérgicas contribuyen a la dificultad para concentrarse, irritabilidad, tics, hiperactividad, fatiga diurna, y trastornos del sueño en ambos niños y adultos (Dahl y otros, 1995; Shyu y otros, 2012). Los niños con alergias que sufren discapacidades de aprendizaje, hiperactividad, fatiga, falta de coordinación e irritabilidad demuestran una superación pronunciada de aprendizaje y al practicar pruebas de inteligencia, al igual que disminución de hiperactividad y falta de coordinación, tras prestarles tratamiento para las alergias (Chen y otros, 2012; Millman y otros, 1976; Price y otros, 1990). Semejantemente, un amplio

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 4 Joseph es un agradable chico de 10 años con autismo regresivo. Su aprendizaje visual estaba mejorando pronunciadamente, aunque las habilidades del habla y de audición se encontraban desproporcionadamente retrasadas. El niño tenía un largo historial de infecciones del oído y en dos previas ocasiones se le introdujo un tubo de timpanostomía. Un examen otolaringológico adicional reveló el fracaso de los tubos, al igual que de la reinserción de tubos de timpanostomía de titanio que también fallaron. Joseph no respondió al control de alergias, a un ensayo de antifúngicos ni a un ciclo prolongado de azitromicina. Se le remitió a un inmunólogo y subsiguientemente se le encontró sufrir deficiencia de proteínas de unión a manosa. El chico ha evolucionado favorablemente bajo la toma de antibióticos profilácticos a largo plazo.

estudio de base poblacional recientemente encontró notables disminuciones de ansiedad, comportamientos y humor aberrantes en adultos que recibieron tratamiento para contrarrestar alergias en comparación con los que no se les prestó tratamiento (Goodwin y otros, 2012).

Según el informe del Comité de Neuroalergias de American College of Allergy:

“El síndrome de irritabilidad alérgica es una manera concisa y cuantificable de definir la debilitación de concentración, ataques de irritabilidad y berrinches que de vez en cuando se desarrollan como efecto secundario de la rinitis alérgica.” (Klein y otros, 1985).

Las enfermedades alérgicas como la dermatitis atópica y rinitis alérgica se caracterizan por el desequilibrio del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA, por sus siglas en inglés) y eje simpático que a su vez pueden influir el comportamiento y la cognición. Estos efectos con toda probabilidad son mediados por los efectos de la histamina en la liberación de adrenalina, aunque también mediante la activación directa del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal por moléculas proinflamatorias liberadas por mastocitos que por mucho tiempo se han implicado en las respuestas inmunológicas provocadas por el estrés (Kalogeromitros y otros, 2007; Liezmann y otros, 2011; Scaccianoce y otros, 2000).

Dado el alto índice de enfermedades alérgicas y reacciones de hipersensibilidad no mediadas por IgE y la sobreactivación de mastocitos en TEA, al igual que la sobreactivación simpática confirmada del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (favor de consultar la sección titulada ‘Disfunción del sistema nervioso autónomo y eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en TEA’), parece ser probable que muchos comportamientos aberrantes que con frecuencia se caracterizan ser ‘autismo,’ y posiblemente algunos de los síntomas intrínsecos de TEA en un subgrupo de individuos, son ocasionados o los empeoran reacciones alérgicas prevenibles y a las que se les puede prestar tratamiento.

Los profesionales de salud han de estar conscientes de que cuando un niño o adulto con autismo presente ‘irritabilidad autista’ o aumento de agresividad, demuestra ansiedad, no pueda conciliar el sueño o permanecer dormido, no

pueda concentrarse, presente hiperactividad y fatiga diurna, deberá considerarse la posible existencia de condiciones alérgicas e hipersensibles no por IgE. Contrarrestar las alergias podría resultar en una mejora de los comportamientos desafiantes y negativos, al igual que una superación del funcionamiento en general.

Sensibilidad no celíaca al gluten en TEA

Las intervenciones que integran el uso de dietas que carezcan gluten (proteína que se encuentra en el trigo y otros granos y cereales) y/o caseína (proteína que se encuentra en la leche de mamíferos y fuentes lácteas) ya tienen historial de investigación autista (Whiteley y otros, 2013). El examen sistemático más reciente de Cochrane, publicado en el 2008, referente a las dietas libres de gluten y caseína (GFCF, por sus siglas en inglés) para uso en TEA, recomienda la necesidad de practicar aún más ensayos controlados aleatorios de alta calidad y amplia escala. De las pruebas procedentes de los ensayos disponibles a esa hora se concluyó que “la dieta no presenta desventajas ni daños” e identificó efectos positivos de la dieta con respecto a la superación de características generales autistas, aislamiento social y poderse comunicar e interactuar en general (Millward y otros, 2008). Las investigaciones en este campo continúan (Buie, 2013; Whiteley y otros, 2010) con un enfoque particular en la identificación de los mejores posibles respondedores y no respondedores a dicha intervención alimentaria (Pedersen y otros, 2013; Whiteley y otros, 2014).

El debate además continúa referente al efecto del gluten en algunas de las presentaciones conductuales del autismo, al igual que su modo particular de acción. Se han recomendado análisis

exploratorios que detectan condiciones relacionadas con el gluten, como la enfermedad celíaca, en casos de autismo (Barcia y otros, 2008); reportes de casos prácticos han observado una reducción de los síntomas autistas donde se implementaron dietas libres de gluten y/o caseína en casos de diagnóstico dual de autismo y enfermedad celíaca (Genius y otros, 2010; Herbert y Buckley 2013; Whiteley y otros, 2014). Se ha observado **deficiencia de ciertas enzimas digestivas** en TEA, como la lactasa y disacaridasas, lo que podría ser la causa de no poder digerir y/o absorber algunos alimentos, al igual que de respuestas positivas a dietas excluyentes reportadas en algunos individuos (Horvath y otros, 1999; Kushak y otros, 2011; Williams y otros, 2012). En una encuesta de 2014 que condujo Treating Autism de familias con TEA (n=304) casi el 90% de los participantes reportó haber intentado cambios alimentarios para sus hijos con TEA, el 94% de éstos reportó mejoras como resultado y menos del 1% reportó empeoramiento de síntomas o comportamientos. De aquellos que reportaron mejoras, el 30% las caracterizó “haberles transformado la vida” (Treating Autism, 2014).

“Los descubrimientos indican que la respuesta inmunológica de los anticuerpos anti gliadina que se observó en pacientes con autismo es probable que incluya un mecanismo distinto al de la enfermedad celíaca” (Lau y otros, 2013)

Estudios doble ciegos recientes a gran escala han confirmado la existencia de la **sensibilidad no celíaca al gluten (NCGS, por sus siglas en inglés) como una nueva entidad clínica** y se ha originado una clasificación para identificar las sensibilidades alimentarias no celíacas relacionadas con el gluten, aunque aún hay preguntas referentes al índice y manifestaciones clínicas de sensibilidad no celíaca al gluten. Se deberá indicar que se están tomando pasos para establecer una caracterización debida,

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 5 Sally es una chica de 11 años con autismo regresivo tardío. El cuadro clínico de Sally incluye un historial de seis meses de autolesión, cabezazos, obsesiones y agresiones episódicas que empeoran cada vez más. En un pasado, Sally era una chica apacible con comportamientos obsesivos episódicos. Durante el reconocimiento, Sally se sujetaba la cabeza con frecuencia y no le gustaban las luces fuertes. Cuando le preguntaron adónde le dolía, Sally localizó la parte superior de la cabeza. Aparte de una ligera sensibilidad en la fosa ilíaca derecha no se encontró mucho más. Los análisis de sangre indicaron una ASOT de 800 (vn >200), ESR de 12 y niveles de plaquetas de 350. El factor reumatoide se encontraba pronunciadamente elevado a 104 (vn >14). A la chica se le inició la administración de co-amoxiclav y prednisolona, y se le remitió a neurología pediátrica y reumatología. Dentro de tres días sus síntomas disminuyeron considerablemente, las autolesiones y agresiones cesaron y Sally regresó a su manera apacible habitual. El habla mejoró pronunciadamente y a la chica le fue posible expresar que sufría dolor generalizado en las articulaciones.

“El desarrollo de tratamientos eficaces y la superación de atención para individuos con trastornos del espectro autista a lo largo de la vida del individuo continúan siendo prioridades urgentes.”

James M. Perrin, MD, Harvard Medical School [Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard], Presidente Electo de American Academy of Pediatrics [Academia Americana de Pediatría]

incluyendo los marcadores clínicos de la condición. El diagnóstico de sensibilidad no celíaca al gluten actualmente se fundamenta en criterios de exclusión y una dieta de eliminación de alimentos que contengan gluten seguido de un desafío abierto que invita a evaluar si la salud del paciente mejora tras la eliminación o reducción del gluten en la dieta (Dodou y otros, 2014; Sapone y otros, 2012).

Los pacientes con historial de alergias y enfermedades atópicas se exponen a mayor probabilidad de sufrir sensibilidad alimentaria no celíaca (Carroccio y otros, 2012; Massari y otros, 2011). Ya que los niños con TEA cuentan con mayor probabilidad de sufrir atopías y alergias, **se deberá considerar la posibilidad de sensibilidad no celíaca al gluten o sensibilidad al trigo en esos niños**, especialmente cuando se encuentren presentes síntomas del síndrome del intestino irritable. Deberá observarse que Carroccio y colegas (2013) encontraron que la característica histológica principal de sensibilidad no celíaca al trigo fue infiltración eosinofílica de la mucosa. Se han observado descubrimientos histológicos de una apreciable infiltración eosinofílica en un alto porcentaje de niños con autismo, algo que parece ser

pronunciadamente más bajo en niños que siguieron una dieta libre de gluten (Ashwood y otros, 2003; Chen y otros, 2010).

“La deficiencia de lactasa no relacionada a la inflamación o lesión intestinal es común entre niños autistas y podría contribuir a la incomodidad abdominal, dolor y comportamientos aberrantes observados” (Kushak y otros, 2011).

Excepto aquellos casos que cumplieran con los criterios diagnósticos serológicos al igual que histológicos de enfermedad celíaca, existen pruebas emergentes de una variante presente en algunos individuos con TEA. Ludvigsson y otros (2013) reportaron la presencia de serología positiva para enfermedad celíaca aunque con una mucosa intestinal normal en casos de TEA. Otros grupos han reportado **descubrimientos semejantes con relación a la inmunoreactividad del gluten en TEA** (Lau y otros, 2013; de Magistris y otros, 2013). Dichos resultados también coinciden con otros datos que sugieren deterioro de la barrera intestinal (hiperpermeabilidad intestinal) en algunos casos (de Magistris y otros, 2010). De particular importancia al autismo podrían ser los descubrimientos de Cao y colegas quienes observaron la normalización de los niveles de esos mismos anticuerpos y reactividad de mastocitos en pacientes con sensibilidad no celíaca al gluten que siguieron una dieta libre de gluten por seis meses: “Los anticuerpos antigliadina [AGA, por sus siglas en inglés] de la clase IgG desaparecen en los pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca reflejando un estricto cumplimiento a la dieta libre de gluten y una buena respuesta clínica a la suspensión del gluten” (Ciao y otros, 2014). Además de lo anterior, la posible relación entre la sensibilidad al gluten y la serología

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 6

Jameel es un chico de 5 años quien se desarrollaba normalmente hasta los 15 meses de edad cuando sufrió 3 semanas de una fiebre continua. Su comunicación, socialización y comportamientos quedaron afectados a partir de ese punto; el niño perdió todo el habla y contacto visual, y el cuadro clínico presentaba alteraciones pronunciadas del sueño y una dieta autorestringida. Se desarrollaron síntomas gastrointestinales desde un principio que incluyeron distensión abdominal, diarrea alternante y estreñimiento, al igual que un pronunciado mal olor. Desarrolló tendencia a infecciones del oído, desarrolló dermatitis crónica, se daba cabezazos cada 2 horas, tenía los labios agrietados y presentaba ojeras alérgicas.

A Jameel le diagnosticaron autismo a los 2 años y 7 meses de edad. En el reconocimiento inicial el chico pesaba por debajo de lo normal, se encontraba angustiado, poco cooperativo e infeliz. Se practicaron varios análisis de laboratorio que identificaron una serie de irregularidades: un recuento total elevado de IgE y eosinófilos (se identificaron alergias alimentarias y a inhalantes), recuento bajo de linfocitos agresores naturales, títulos ASLO (AELO) pronunciadamente elevados, deficiencias de hierro, vitamina D, Omega 3, en conjunto con niveles elevados de ácido propiónico, ácido hipúrico y ácido 4-hidroxifenilacético. El tratamiento exitoso consistió de exclusión de ciertos alimentos en la dieta, una buena higiene ambiental, corrección de deficiencias y la combinación de antimicrobianos para el sobrecrecimiento de bacterias intestinales. A lo largo de tres meses se normalizó el sueño, la vocalización, el contacto visual y mejoró el entendimiento; además de lo anterior, cesaron los cabezazos y los malestares intestinales también mejoraron.

celíaca en algunos casos de epilepsia y cómo pueda ser pertinente al autismo se discuten a continuación. (favor de consultar la sección titulada ‘Trastornos convulsivos en TEA’).

“En niños con manifestaciones neurológicas no evidentes con una probable etiología autoinmune, los títulos de autoanticuerpos anti-TG2 deberán determinarse considerando la posibilidad de sensibilidad al gluten. La dieta libre de gluten sigue siendo el único tratamiento eficaz reportado hasta la fecha y, por lo tanto, deberá recomendarse a todo paciente con sensibilidad al gluten independientemente del tipo de manifestación” (Jorge y otros, 2014)

En este contexto es importante señalar que varios tipos de disfunciones neurológicas son manifestaciones muy conocidas de sensibilidad al gluten en humanos y podrían desarrollarse aun en la ausencia de trastorno intestinal. **Los profesionales de salud deberán estar conscientes de la posible presencia de la sensibilidad no celíaca al gluten en algunos pacientes con TEA, especialmente aquellos que sufran enfermedades atópicas, migrañas y trastornos de ansiedad y del estado de ánimo.** A los especialistas clínicos se les aconseja familiarizarse con las presentaciones neurológicas comunes, como los trastornos convulsivos, ataxia, neuropatía, migrañas y trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, al igual que las maneras de diagnosticar esta enfermedad (Hadjivassiliou, 2014; Peters y otros, 2014).

La autoinmunidad en TEA

El nexo entre los trastornos autoinmunológicos en las madres y TEA en sus hijos se está estableciendo; un número de estudios ha demostrado un alto índice de historial familiar de condiciones autoinmunológicas en comparación con la población general. Las condiciones en la madre, como la diabetes, artritis reumatoide, lupus, psoriasis, enfermedad celíaca, síndrome antifosfolípido y enfermedad autoinmunológica de la tiroides, están vinculadas a un riesgo considerablemente mayor de que los hijos desarrollen TEA (Abisror y otros, 2013; Atladóttir y otros, 2009; McDougale y Carlezon, 2013; Mostafa y otros, 2014; Sweeten y otros, 2003) y un estudio reciente a gran escala reportó un índice de 20%-30% más alto de trastornos autoinmunológicos en mujeres

adultas con TEA que en los controles (Croen y otros, 2014). Además de lo anterior, los anticuerpos de reactividad cerebral aumentan en las madres de niños con TEA. Se ha sugerido que el **autismo relacionado con anticuerpos maternos (MAR, por sus siglas en inglés) podría representar más del 20% del autismo idiopático** (Brimberg y otros, 2013; Xu y otros, 2013).

Se ha encontrado una correlación entre los niveles de anticuerpos maternos y la gravedad de deficiencia en la comunicación y funcionamiento adaptivo (Piras y otros, 2014). Dichas conexiones se explican más a fondo en un estudio experimental en el que los anticuerpos IgG relacionados con el autismo procedentes de madres con hijos autistas alteraron el desarrollo normal del cerebro y comportamiento social en primates (Bauman y otros, 2014). Los autoanticuerpos maternos vinculados al autismo podrían impactar el desarrollo cerebral ocasionando un ensanchamiento irregular (Nordahl y otros, 2013).

En vista de los informes publicados de regresión al autismo en niños con encefalitis NMDA adquirida, como se ha discutido anteriormente, deberá prestarse consideración a la posibilidad de que los autoanticuerpos relacionados con el lupus y otros semejantes desempeñen un papel causativo en algunos casos de autismo idiopático (Vinet y otros 2014). A los autoanticuerpos de los receptores de glutamato y canales de calcio se les deberá prestar una atención particular ya que el glutamato es un neurotransmisor principal en el cerebro involucrado en la plasticidad sináptica y respuestas emocionales. La acción neurotóxica de estas citoquinas y anticuerpos maternos ha demostrado ocasionar comportamientos y desarrollo cerebral irregulares en las crías de animales experimentales (Faust y otros, 2010; Lee y otros, 2009; Meszaros y otros, 2012).

“Los anticuerpos anti-cerebro desempeñan un importante papel patoplástico en el autismo. La

“Perpetuar el mito de que el autismo es principalmente un trastorno genético es una injusticia para aquellos que puedan beneficiarse de tratamientos y desvía la atención de las causas no genéticas.”

Profesor Richard Deth, Northeastern University, Boston [Universidad Northeastern de Boston]

exposición prenatal y/o posnatal a estos anticuerpos realza la gravedad del autismo dañando los procesos cognitivos y el funcionamiento adaptivo, reforzando estereotipias motoras, alterando el ciclo de sueño/vigilia, retrasando o suspendiendo el neurodesarrollo, especialmente referente al lenguaje verbal y no verbal. Nuestros resultados, en conjunto con estudios anteriores practicados en muestras independientes, respaldan el posible uso de anticuerpos anti-cerebro como biomarcadores para predecir la gravedad del autismo y características clínicas de TEA, posiblemente ofreciendo nuevas vías de estrategias de terapia y prevención.” (Piras y otros, 2014)

Finalmente, se ha repetidamente observado una **asociación entre los niveles de distintos autoanticuerpos en individuos con TEA y la gravedad de los síntomas autistas de estos individuos** (Chen y otros, 2013; Frye y otros, 2012; Mostafa y Al-Ayadhi, 2012). Un estudio reciente encontró que los niños con TEA que tuviesen un historial familiar de autoinmunidad presentaban un índice pronunciadamente mayor de anticuerpos sistémicos antinucleares en el suero cuyo potencial de contribuir a daño tisular mediante una serie de mecanismos, incluyendo la neurotoxicidad, está ampliamente documentado (Mostafa y otros, 2014). Tal como se discutió anteriormente, los reportes preliminares referentes a los logros positivos a largo plazo de la terapia esteroidea en niños con autismo regresivo acreditan aún más las teorías que señalan que los procesos autoinmunes podrían desempeñar un papel patológico en algunas formas del autismo idiopático (Duffy y otros, 2014).

Estos descubrimientos han ocasionado que muchos investigadores y especialistas clínicos sugieran que los mecanismos autoinmunes podrían ser un factor causativo o contribuyente en como mínimo un subgrupo de individuos con TEA; hay una serie de

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 7 David es un hombre de 34 años de edad con autismo de leve a moderado. Su cuadro clínico presentaba un historial de dos meses de arrebatos agresivos inexplicables. A pesar de contar con habilidades razonables de comunicación, no podía explicar sus arrebatos de ira. El reconocimiento no reveló nada fuera de lo ordinario. Investigaciones rutinarias revelaron H.Pylori. Sus episodios de ira se resolvieron después de administrarse terapia de erradicación y un mes bajo un inhibidor de la bomba de protones.

estudios en marcha que tienen como fin esclarecer más a fondo los mecanismos patológicos autoinmunitarios en el autismo con la intención de desarrollar pruebas y tratamientos con dicho enfoque en específico. **Los profesionales de salud, particularmente los inmunólogos, neurólogos y otros que reciban referidos deberán estar conscientes del posible papel patológico que puedan desempeñar los anticuerpos en algunos pacientes con TEA, especialmente aquellos con historial familiar de enfermedad autoinmunitaria o trastornos convulsivos.**

“A los niños autistas seropositivos a anticuerpos sistémicos con títulos elevados se les deberá prestar seguimiento clínico a intervalos regulares para detectar el posible desarrollo de señales y síntomas de enfermedades autoinmunes sistémicas.” (Mostafa y otros, 2014)

Sistema inmunológico en TEA: Investigación traslacional y pruebas clínicas

Un número creciente de pruebas sugiere que el entorno prenatal, particularmente el entorno inmunológico materno, desempeña un papel crítico en algunos casos de TEA. Además de los anticuerpos maternos, como se discutió anteriormente, los síntomas intrínsecos autistas y las patologías neuroinmunitarias también los pueden provocar la exposición de la madre del niño a infección, mediadores inmunológicos inflamatorios y tipos específicos de medicamentos. Estos resultados se han deducido de historiales clínicos de madres y además se han observado en experimentos de animales. Numerosos estudios en roedores indican que la exposición a agentes inflamatorios ocasiona alteraciones neurológicas conductuales y cognitivas específicas al género, al igual que irregularidades inmunológicas a largo plazo entre animales jóvenes (Dada y otros, 2014; Elmer y otros, 2014; Foley y otros, 2014; Gibney y Drexhage, 2013; Onore y otros, 2014), al igual que alteraciones en la composición de la microbiota y niveles de serotonina y otros neurotransmisores en el sistema gastrointestinal de los animales (de Theije y otros, 2014). La activación inmunológica materna en **modelos de autismo en primates** produce síntomas que coinciden con los dominios de diagnósticos intrínsecos de TEA, que incluyen

comportamientos repetitivos y deficiencia en la comunicación e interacciones sociales; el desarrollo de estas alteraciones conductuales coincide con la manifestación de síntomas autistas en niños pequeños (Bauman y otros, 2013; Martin y otros, 2008).

“La ejemplificación de la asociación epidemiológica entre el desafío inmunológico prenatal y las alteraciones en el desarrollo conductual y cerebral en sistemas de roedores ha producido un número increíble de datos experimentales que apoyan el papel que desempeñan las anomalías inmunomediadas del neurodesarrollo en las enfermedades psiquiátricas graves.” (Meyer, 2014)

Corregir las anomalías inmunológicas de los animales tras exposición haciendo uso de tratamientos inmunomoduladores resulta en la normalización de la función inmunitaria del animal y, de mayor importancia, superación de la función cognitiva y **reversión de los síntomas y comportamientos relacionados con el autismo** (Kipnis y otros, 2004; Hsiao y otros, 2012; Naviaux y otros, 2014). Se conoce que la activación del sistema inmunológico ocasiona cambios estructurales y funcionales, tanto en el sistema nervioso autónomo como en el central, y que además impacta el comportamiento. La inflamación periférica prolongada, aun cuando fuese subclínica, ocasiona **‘comportamientos de enfermedad’ caracterizados por un grado menor de afecto y motivación social, comportamientos repetitivos,** evitación de situaciones desconocidas, niveles más altos de ansiedad, menos exploración, restricciones alimentarias voluntarias y muchos otros síntomas que estrechamente reflejan los observados en TEA (Kohman y otros, 2009; Patterson, 2012; Yee y Prendergast, 2011).

Así mismo, la presentación clínica de los pacientes

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 8 Luke es un chico de 5 años de edad con autismo regresivo quien ha evolucionado debidamente tras intervención intensiva, aunque aún persiste una ansiedad pronunciada en situaciones sociales. Los padres se quejaban de que el niño sufría terrores descontrolados con sólo acercarse a un parque de recreo activo. Sus padres habían recurrido a llevar al niño muy temprano en la mañana. El día del reconocimiento tenía un pulso de 100 BPM, con aún más aumentos al hacerle preguntas/retarlo. Al chico se le comenzó la administración de 20mgs de propranolol por la mañana y 10mgs por la tarde, lo que resultó en una resolución inmediata de la ansiedad social. Dentro de una semana Luke estaba jugando por 30 minutos en un parque activo y desde entonces ha avanzado aún más en su desarrollo.

“Si el trastorno gastrointestinal se reconociera y el tratamiento médico fuera eficaz, los comportamientos problemáticos podrían disminuir. Cuando el dolor o la incomodidad abdominal fueran un evento desencadenante, es probable que los medicamentos psicotrópicos no sean eficaces y hasta podrían empeorar el problema si ocasionan efectos nocivos gastrointestinales.”

Buie y otros, 2010 ‘Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos gastrointestinales en individuos con trastornos del espectro autista: Un informe de consenso.’

que sufren enfermedades crónicas inflamatorias, infecciosas o autoinmunitarias, o que se encuentren bajo terapia con citoquinas, demuestra que la desregulación inmunológica puede impactar el comportamiento, estado de ánimo, personalidad y función cognitiva en humanos. El tratamiento de las infecciones periféricas o del sistema nervioso central, por ejemplo, del sistema gastrointestinal o senos nasales, al igual que calmar las reacciones inmunológicas o suspender tratamientos con agentes que ocasionen inflamación con frecuencia resulta en **la reversión y normalización de comportamientos y restauración de la función normal cerebral** (Dantzer y Kelley, 2007; Kraneveld y otros, 2014; Myint y otros, 2009; Siegel y Zalcman, 2008; Wolters y otros, 1994).

Los estudios de análisis de múltiples genomas ejemplifican más a fondo el nexo entre la disfunción inmunológica y TEA; estos análisis han descubierto vínculos entre los genes implicados en las señalizaciones inflamatorias que predisponen al individuo a respuestas inmunitarias aberrantes a infecciones y al riesgo de desarrollar autismo (Al-Hakbany y otros, 2014; Herbert y otros, 2006; Grigorenko y otros, 2008; Saxena y otros, 2012; Ziats y Rennert, 2011). Se han descubierto asociaciones genómicas entre TEA y algunas

"Aunque los factores genéticos también desempeñan un papel importante, éstos son de una magnitud pronunciadamente menor que la que señalan las estimaciones de estudios pasados del autismo practicados en gemelos... Nuestro estudio ofrece pruebas que indican que el índice de concordancia en gemelos dicigóticos podría haberse subestimado seriamente en estudios anteriores, sobreestimando la influencia de los factores genéticos en la susceptibilidad de desarrollar autismo."

Hallmayer y otros, 2011 'La heredabilidad genética y los factores ambientales compartidos entre parejas de gemelos con autismo'

enfermedades autoinmunitarias como la esclerosis múltiple (Jung y otros, 2011), y varios estudios que integraron un extenso número de cohortes nacidos en Europa han encontrado alteraciones en las respuestas inmunitarias y biomarcadores proinflamatorios en madres y recién nacidos a quienes más tarde les diagnosticaron TEA (Abdallah y otros, 2012; 2014; Brown y otros, 2013; Zerbo y otros, 2013). Además de lo anterior, se han repetidamente observado vínculos causales entre la rubéola prenatal (Chess, 1971) y las infecciones por citomegalovirus (Ivarsson y otros, 1990; Markowitz, 1983; Sakamoto y otros, 2014; Stubbs y otros, 1980; Sweeten y otros, 2014). Existen indicaciones de que la función placentaria es uno de los factores que determina resultados negativos del neurodesarrollo en infecciones congénitas (Kitajima y otros, 2012; Walker y otros, 2013b).

En este contexto se deberá mencionar que los estudios poblacionales del autismo más amplios y minuciosos sobre gemelos practicados hasta la

fecha han encontrado que "la susceptibilidad a TEA integra una moderada heredabilidad genética y un considerable componente ambiental compartido por los gemelos" y "aunque los factores genéticos también desempeñan un papel importante, éstos son de una magnitud considerablemente menor que los cálculos procedentes de estudios anteriores sobre el autismo practicados en gemelos (Hallmayer y otros, 2011; Sandin y otros, 2014).

La variabilidad genética probablemente predispone al individuo a una mayor susceptibilidad a retos ambientales como lo sugieren pruebas actuales, aunque limitadas, que indican que el riesgo genético de desarrollar TEA yace principalmente en los genes relacionados con la inmunidad (véase información anterior). La **importancia de los factores ambientales en el riesgo de desarrollar autismo** lo ilustran más a fondo los hallazgos de deterioro de la metilación y desregulación epigenética de los genes relacionados con el autismo (Wong y otros, 2014; Zhu y otros, 2014). Además de lo anterior, en ninguno de los estudios más extensos de asociación del genoma completo practicados en más de un total de 5000 individuos se ha detectado consistencia alguna de una asociación genética específica. (Anney y otros, 2012; Liu y otros, 2013; Pinto y otros, 2010; Wang y otros, 2009; Weiss y otros, 2009). Estos estudios identificaron un pequeño número de individuos con TEA que presentan nuevos cambios genéticos llamados variación en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés); no obstante, los efectos de los variantes genéticos en el riesgo de TEA "son modestos" y, como Pinto y otros 2010 indican, "el riesgo atribuible poblacional... se calcula ser el 3.3%". Esto sugiere que el 96.7% de TEA no puede atribuirse a estos cambios genéticos.

Comorbilidades gastrointestinales y flora bacteriana irregular en TEA

Los problemas gastrointestinales se encuentran pronunciadamente sobrerrepresentados en TEA y con frecuencia suelen estar vinculados a comportamientos problemáticos, hiperresponsividad sensorial, desregulación del sueño, comportamientos rígidos-compulsivos, agresión, ansiedad e irritabilidad (Chaidez y otros, 2013; Chandler y otros, 2013; Mazefski y otros, 2013; Mazurek y otros, 2012; Peters y otros, 2013; Schurman y otros, 2012). El metaanálisis más amplio publicado hasta la fecha es el de la edición de abril de 2014 de la revista Pediatrics, el cual confirmó un fuerte vínculo entre los trastornos gastrointestinales y el autismo (McElhanon y otros, 2014), y los resultados de un estudio poblacional a gran escala que condujo el Centro de Control de Enfermedades Estadounidense (US CDC, por sus siglas en inglés) indicaron que los niños con TEA, además de no cumplírseles muchas otras necesidades de salud, padecen muchísimos más problemas gastrointestinales que los niños con otros retrasos del desarrollo, los que sufrieran discapacidad de aprendizaje o los controles típicos (Schieve y otros, 2012). Los trastornos gastrointestinales también se desarrollan con mucho más frecuencia de lo normal en adultos con TEA, según lo confirma el estudio más amplio de este tipo en el que se examinaron los registros médicos de más de 2.5 millones de adultos (Croen y otros, 2014).

En años recientes se ha venido reconociendo cada vez más la presencia de comorbilidades gastrointestinales – **tanto los problemas de la función intestinal como hallazgos patológicos** – entre individuos con autismo, incluyendo empeoramientos de la permeabilidad intestinal, diarrea, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, deficiencia de las enzimas digestivas y disbacteriosis (de Magistris y otros, 2010; 2013; Horvath y otros, 1999; Kushak y otros, 2011; Ming y otros, 2012; Persico y Napolioni, 2012; Wang y otros, 2012; Williams y otros, 2011). Las endoscopias de niños con TEA revelan altos índices de hiperplasia linfóide nodular, esofagitis, gastritis, duodenitis y colitis; además, las pruebas preliminares sugieren que algunas características podrían ser singulares a la **inflamación gastrointestinal específica al autismo** (Horvath y otros, 1999; Torrente y otros, 2004; Walker y otros, 2013).

"Los trastornos gastrointestinales no detectados, especialmente la esofagitis por reflujo y la absorción inadecuada de disacáridos, podrían contribuir a los problemas conductuales de pacientes autistas no verbales." (Horvath y otros, 1999)

La **estrecha correlación entre los síntomas gastrointestinales y la gravedad del autismo señala que los niños más gravemente afectados por el autismo** con toda probabilidad sufrirán síntomas gastrointestinales graves (Adams y otros, 2011; Gorrindo y otros, 2012; Wang y otros, 2011). Las investigaciones recientes además confirman que, contrario a las opiniones que comúnmente se sustentan, la presencia de disfunción gastrointestinal en niños autistas **no está vinculada a ciertas costumbres alimenticias** o estado de la medicación, y **los informes de los padres sobre la disfunción gastrointestinal de sus hijos concuerda estrechamente con los diagnósticos clínicos futuros del niño** referentes a dicha disfunción (Gorrindo y otros, 2012).

Un documento de consenso publicado en la revista American Academy of Pediatrics recomienda que a los proveedores de atención de salud se les alerte referente a las manifestaciones conductuales de trastornos gastrointestinales en pacientes con TEA "ya que éstos pueden ser atípicos y evidentes únicamente como cambios de comportamiento y, por lo tanto, presentar un desafío significativo para los padres al igual que para los proveedores de atención de salud." (Furuta y otros, 2012). Este documento identificó que, en niños con TEA, síntomas sutiles o atípicos podrían indicar la presencia de estreñimiento y que, en dichos casos, lo indicado sería practicar análisis exploratorios, al igual que identificar y prestarle tratamiento con un enfoque deliberado para determinar las causas subyacentes del estreñimiento.

En individuos con autismo, las presentaciones atípicas de problemas gastrointestinales comunes podrían incluir el desarrollo o intensificación de comportamientos 'autistas' aparentemente no relacionados, **como la autolesión irritabilidad, agresión, posturas o movimientos extraños** (Buie y otros, 2010).

"La disfunción gastrointestinal crónica fue prevalente... en este cohorte. Los síntomas de disfunción gastrointestinal se vincularon a

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 9

Maryam es una niña de 4 años de edad con autismo regresivo. El reconocimiento inicial reveló que sufría de desvelos, ya que se despertaba frecuentemente por la noche, al igual que de angustia episódica; al hacerle preguntas directas adoptó posturas irregulares. Las heces de la niña tenían mal olor, variaban de consistencia y podrían ocasionarle un poco de incomodidad. En términos de desarrollo, Maryam decía pocas palabras y evolucionaba lentamente. La mamá estimaba que la evolución lenta era razón de que la niña sufría algún tipo de dolor y no podía dormir bien. Durante el reconocimiento parecía no sentirse cómoda, estaba pálida y tenía la piel seca. Se observó una leve sensibilidad de la fosa iliaca derecha. Los análisis de sangre revelaron una ESR de 45 y anemia por deficiencia de hierro. La chica se remitió a un gastroenterólogo de atención terciaria quien recomendó una dieta libre de gluten, caseína y soya. Los síntomas mejoraron pronunciadamente. Maryam ha comenzado a dormir toda la noche, ha tenido evacuaciones normales y luce más animada. El habla y el desarrollo general ambos mejoraron. La ESR bajó a 25 después de 2 meses, a 19 después de 4 meses y logró llegar a 9 después de un año.

trastornos del sueño e intolerancia alimentaria; por lo tanto, es importante considerar dicho vínculo al evaluar y prestarle tratamiento a estas condiciones.” (Kang y otros, 2014)

En otro artículo publicado en Pediatrics la necesidad de practicar las investigaciones apropiadas se recalcó de forma semejante: *“A pesar de la gran importancia de estas dificultades, los posibles problemas gastrointestinales no suelen rutinariamente tomarse en consideración al practicarse evaluaciones TEA. Esto con toda probabilidad refleja varios factores, incluyendo la naturaleza cambiante de los índices de trastornos gastrointestinales reportados, las controversias referentes a la relación entre los síntomas gastrointestinales y las presuntas causas del autismo, la capacidad verbal limitada de muchos pacientes con TEA y el desconocimiento de los especialistas clínicos de que ciertas manifestaciones conductuales en niños con TEA son indicadores de problemas gastrointestinales (por ejemplo, dolor, incomodidad o náuseas). Aún queda por determinarse si las afecciones gastrointestinales en esta población están directamente vinculadas a la patofisiología del autismo o si son estrictamente una condición comórbida de TEA, pero la práctica clínica y las investigaciones hasta la fecha indican el importante papel que desempeñan las condiciones gastrointestinales en TEA y su impacto en los niños al igual que sus padres y especialistas clínicos.”* (Coury y otros, 2012).

Los análisis de la composición de la flora bacteriana de individuos con TEA han frecuentemente revelado la presencia de bacterias irregulares ausentes en los controles saludables, al igual que la traslocación de especies bacterianas a regiones del sistema gastrointestinal que no fueran huéspedes de estas bacterias en individuos saludables (De Angelis y otros, 2013; Ekiel y otros, 2010; Finegold y otros, 2002; 2010; Parracho y otros, 2005; Williams y otros, 2012). Los documentos de repaso sistemático por Cao y colegas (2013) y por Hsiao (2014) ofrecen excelentes perspectivas generales de los hallazgos de investigación recopilados en este campo hasta octubre de 2013 y marzo de 2014 respectivamente, aunque no incluyen varios estudios replicativos importantes, incluyendo el de Wang y otros (2013) referentes a la presencia de la especie *Sutterella* en casos de TEA.

“Nuestros resultados sugieren que los especialistas clínicos deberán practicar análisis exploratorios que detecten estreñimiento y diarrea o síntomas de calzones ensuciados en niños con TEA que presenten síntomas rígidos-compulsivos.” (Peters y otros, 2013)

Los cambios metabólicos/bioquímicos que se han encontrado en la orina de individuos con TEA adicionalmente confirman las irregularidades de la microbiota intestinal reveladas por investigaciones de heces y tejido ileal (Ming y otros, 2012; Yap y otros, 2010). Se ha observado endotoxemia en pacientes con TEA, y los niveles de **toxinas bacterianas en la sangre** se han encontrado coincidir con la gravedad de los síntomas autistas (Emanuele y otros, 2010). Se estima que esto es el resultado de ambos, niveles elevados de bacterias patógenas y la intensificación de permeabilidad intestinal observada en TEA. Un pequeño ensayo de tratamiento con vancomicina oral observó una disminución de los comportamientos relacionados con el autismo tras administrarse un ciclo del antibiótico (Sandler y otros, 2000). Esta observación que desde entonces la confirman informes clínicos, estudios de casos prácticos y experimentos controlados de animales, además señala una posible correlación entre los niveles de bacterias patógenas y la gravedad de los síntomas autistas (Hsiao y otros, 2013; Ramirez y otros, 2013).

“Durante visitas subsiguientes al consultorio, el paciente comunicó un profundo deseo de continuar el tratamiento a razón de las mejoras a su salud y calidad de vida. Para este paciente, el tratamiento repetido con antibióticos superó pronunciadamente la función gastrointestinal, disminuyó el dolor intestinal reportado y redujo los comportamientos agresivos y autolesivos.” (Ramirez y otros, 2013)

Como se indicó anteriormente, el dolor y la enfermedad influyen profundamente el estado de ánimo, la cognición y comportamientos, incluyendo la sociabilidad y comunicación. De la misma manera, la inflamación crónica e infecciones del tracto gastrointestinal están vinculadas a niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en el torrente circulatorio con un efecto directo en los comportamientos, incluyendo ansiedad, motivación, socialización, evitación de situaciones desconocidas y persistencia en las rutinas y acciones repetitivas.

Los patógenos o mediadores derivados del sistema inmunológico interactúan con las vías neuronales periféricas y endocrinas, como el sistema nervioso entérico intestinal y el sistema nervioso autónomo, consecuentemente afectando la función cerebral (Cryan y Dinan, 2012; Goehler y otros, 2005; Goehler y Gaykema, 2009; Sharkey y Kroese, 2000). En modelos de autismo en animales, los animales expuestos a toxinas bacterianas a una edad temprana desarrollan características autistas (Baharoori y otros, 2012; de Theije y otros, 2013a; MacFabe y otros, 2011; Willette y otros, 2011), las que pueden en gran parte revertirse cambiando la composición de la flora bacteriana intestinal (Hsiao y otros, 2013; Kim y otros, 2013).

“El concepto emergente del eje microbiota-intestino-cerebro sugiere que la modulación de la microbiota intestinal podría ser una estrategia tratable para el desarrollo de nuevas terapias innovadoras destinadas a contrarrestar los complejos trastornos del sistema nervioso central.” (Cryan, 2012)

Las infecciones gastrointestinales subclínicas, como el sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés) se conocen afectar el desarrollo y funcionamiento cerebral normal, y provocar ansiedad y comportamientos aberrantes. Estos efectos son mediados principalmente por la desregulación del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal, el sistema nervioso autónomo/nervio vago y la señalización de serotonina, ninguno de los cuales es normal en el autismo (Diaz Heijtz y otros, 2011; Foster y McVey Neufeld, 2013) (Favor de también consultar la sección referente a la ‘Disfunción autónoma en el autismo’).

Los profesionales de salud deberán considerar la posibilidad de encontrar disfunción gastrointestinal presente en pacientes con TEA, sobre todo en aquellos que manifiesten posturas

“Dado la extrema heterogeneidad de los trastornos del espectro autista y otros trastornos del neurodesarrollo, los tratamientos eficaces para individuos con trastornos del espectro autista con toda probabilidad se beneficiarían de un enfoque en la medicina personalizada que tome en cuenta las diferencias individuales características etiológicas y fenotípicas.”

Lajonchere y otros, 2012 ‘Liderazgo en la atención de salud, investigación y superación de calidad para niños y adolescentes con trastornos del espectro autista: Austims Treatment Network [Red de Tratamiento del Autismo] y Autism Intervention Research Network on Physical Health [Red de investigación sobre la intervención del autismo en la salud física]’

o movimientos extraños, trastornos del sueño, intolerancias alimentarias y comportamientos autolesivos o agresivos.

Irregularidades metabólicas, disfunción mitocondrial adquirida y estrés oxidativo en TEA

Hoy en día existen pruebas sólidas de que las deficiencias en el metabolismo energético y la disfunción mitocondrial, incluyendo el metabolismo energético cerebral, perturbación del azufre y metabolismo de los aminoácidos, niveles altos de estrés oxidativo y deterioro de los procesos de metilación son más comunes en personas afectadas por el autismo que en otros grupos, y esto podría desempeñar un importante papel patológico en como mínimo un subgrupo del trastorno (Goh y otros, 2014; Weissman y otros, 2008). A pesar de que el autismo deteriora la producción de energía celular en el cerebro, se han encontrado niveles elevados de estrés oxidativo, al igual que niveles pronunciadamente bajos de glutatión y otros antioxidantes celulares en muchas otras regiones del

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 10

Christopher es un hombre de 20 años de edad con autismo de leve a serio con un cuadro clínico que incluía un inicio súbito de autolesión y comportamientos destructivos. Durante tres años se le puso a prueba la administración de varios neurolépticos resultando en efectos mínimos. Las infecciones torácicas empeoraron progresivamente a lo largo de los tres años. Un reconocimiento del tórax sugirió consolidación derecha inferior. Un CT del tórax reveló consolidación pulmonar y sólo se logró resolución parcial tras el uso de antibióticos. Una broncoscopia reveló una ramificación nerviosa de 15mm, elemento clave de la consolidación. Su extracción, la administración de prednisolona y un ciclo prolongado de azitromicina resolvieron la consolidación; los comportamientos autolesivos y destructivos también se resolvieron. Christopher no había localizado la fuente del dolor ni desarrollado pirexia.

cuerpo, incluso en células inmunológicas como leucocitos (Chauhan y otros, 2012; Ghezzi y otros, 2013; Gu y otros, 2013; Legido y otros, 2013; Muratore y otros, 2013; Napoli y otros, 2014; Rose y otros, 2012; 2014). En un estudio, los niveles de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial se correlacionaron estrechamente con la gravedad del autismo sugiriendo mayor susceptibilidad al estrés oxidativo entre individuos con deficiencias más graves (Essa et al., 2013). La correlación entre la gravedad del deterioro social y cognitivo, y los mecanismos deficientes de detoxificación en TEA la ilustran más a fondo los descubrimientos preliminares de aumento en los niveles de varios metales tóxicos y otros agentes tóxicos en el ambiente, al igual que una menor actividad de glutatión-S-transferasa y concentraciones más bajas de vitamina E en niños con TEA en comparación con controles típicos (Adams, y otros, 2013; Alabdali y otros, 2014; Rossignol y otros, 2014b; Yorbik y otros, 2010).

“Nuestros hallazgos... sugieren que los individuos con TEA deberán someterse a una evaluación que detecte la disfunción mitocondrial ya que innovadores y prometedores tratamientos para contrarrestar los trastornos mitocondriales se encuentran en fase de desarrollo.” (Goh y otros, 2014)

Un considerable porcentaje de pacientes con TEA presenta marcadores de un metabolismo energético mitocondrial irregular, como niveles elevados de lactato, piruvato y alanina en la sangre, orina y/o líquido cerebroespinal, al igual que deficiencia de carnitina sérica (Filipek y otros, 2004; Frye y otros, 2013a; Oliveira y otros, 2005). En la mayoría de los casos, esta irregularidad del metabolismo energético **no puede vincularse a causas genéticas** (Hadjixenofontos y otros, 2013) u otro error innato primario del metabolismo; no obstante, se conoce que en muchos casos de enfermedades metabólicas, tales como los trastornos del ciclo de la urea, errores innatos de bipterina o metabolismo

de purinas, las características autistas podrían ser la característica clínica principal o quizás la única característica visible de la enfermedad subyacente (Mayatepek, 2010). La síntesis irregular del colesterol también podría incluir al autismo como característica en el cuadro clínico y en algunos casos se observan mejoras en los síntomas conductuales tras la normalización del metabolismo del colesterol (Calvo y otros, 2014; Diaz-Stransky y otros, 2012).

Además de lo anterior, en un estudio reciente en el que examinaron a 187 niños con TEA se descubrieron biomarcadores metabólicos en el 7% de los participantes y en estos 13 pacientes el tratamiento de suplementación con biotina o el establecimiento de una dieta ketogénica resultó en mejoras clínicas de leves a pronunciadas de características autistas (Spilioti y otros, 2013). Además de lo anterior, la deficiencia de folato cerebral, así como los autoanticuerpos contra los receptores de folato, se sospechan desempeñar un papel patológico en algunos casos de autismo idiopático a razón de sus efectos negativos en el metabolismo del folato cerebral y el conocido papel que desempeñan en otros síndromes del neurodesarrollo. Ambas condiciones con frecuencia responden a terapia con ácido fólico (Frye y otros, 2012; Hyland y otros, 2010; Moretti y otros, 2005; Rameakers y Quadros, 2010; Ramaekers y otros, 2012) (además, favor de consultar la sección titulada ‘La autoinmunidad en TEA’). Los reportes positivos referentes al uso de dietas excluyentes en el autismo, como se ha razonado en capítulos anteriores, plantean la posibilidad de que en algunos casos las dietas libres de lácteos puedan disminuir los niveles de autoanticuerpos de folato (Ramaekers y otros, 2008).

Los cambios químicos y metabólicos observados en el cerebro de individuos con TEA sugieren un **proceso dinámico de la enfermedad secundario a**

estresores exteriores (Corrigan y otros, 2013; Tang y otros, 2013); por lo tanto, se ha sugerido que las irregularidades mitocondriales y metabólicas puedan ocurrir en TEA como consecuencia de la disfunción inmunológica (Palmieri y Persico, 2010; Rose y otros, 2014; Rossignol y Frye, 2011; 2014) o de un microbioma irregular o dañino (Ming y otros, 2012; Persico y Napolioni, 2013; Wang y otros, 2012).

Una producción insuficiente de energía mitocondrial podría ser el resultado de y contribuir al estrés oxidativo celular e inflamación crónica en TEA. Las especies reactivas de oxígeno dañan las células y órganos, y los niveles elevados de estrés oxidativo han sido implicados en enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, cardiovasculares y neurodegenerativas, al igual que el cáncer. De también probable relevancia al autismo es el descubrimiento del complejo papel de la inflamación crónica en los trastornos metabólicos con consecuencias en la cognición y comportamientos (Lasselin y otros, 2014).

En este contexto, los hallazgos más notables fueron recientemente divulgados por Naviaux y colegas (2014) cuyo estudio experimental de la activación del sistema inmunitario materno se utilizó para impulsar un modelo animal para el autismo. En animales afectados, las irregularidades conductuales las acompañaban disfunciones mitocondriales e inmunológicas, al igual que anomalías motoras, reflejando las deficiencias que se encuentran en individuos con TEA. Tras esto, los investigadores se concentraron en las mitoquinas ATP, un sistema de señalización en el cuerpo compuesto de mitocondrias deterioradas el cual es imprescindible para la inmunidad innata. La administración semanal del agente antipurinérgico suramina corrigió 16 anomalías multisistémicas en los animales, incluyendo disfunción mitocondrial y otras de índole metabólico, pérdida neuronal, alteración de la **estructura y señalización de la sinapsis cerebral, tras lo cual se normalizaron los comportamientos sociales y la coordinación motora** (Naviaux y otros, 2014). Ensayos de suramina en participantes humanos se encuentran actualmente en marcha.

Se ha propuesto elevar los niveles de antioxidantes y/o precursores metabólicos con nutracéuticos como ácidos grasos y otras maneras de apoyar la

“Este estudio revela que los trastornos o manifestaciones médicas son sumamente prevalentes entre niños y adolescentes diagnosticados con trastornos del espectro autista. Se descubrieron frecuentes irregularidades neurológicas clínicas y además encontramos un alto índice de patología como resultado de investigaciones médicas adicionales... Esto significa que es imprescindible practicar una minuciosa evaluación médica correspondiente en cada caso.”

Isaksen y otros, 2012 ‘Los niños con trastornos del espectro autista: La importancia de las investigaciones médicas.’

función mitocondrial como avenidas de tratamiento para abordar los desequilibrios biomédicos en TEA y ayudar a disminuir los comportamientos negativos, como la hiperactividad (Ghezzi y otros, 2013). Pequeños ensayos clínicos de antioxidantes como ubiquinol (CoQ10), carnosina y N-acetilcisteína (NAC, por sus siglas en inglés), agentes mitocondriales como la carnitina y precursores metabólicos como metilcobalamina y ácido fólico han demostrado resultados preliminares prometedores (Bertoglio y otros, 2010; Chez y otros, 2002; Fahmy y otros, 2013; Ghanizadeh y Derakhshan, 2012; Gvozdjaková y otros, 2014; James y otros, 2009; Rossignol y Frye, 2011). NAC en particular parece ser una avenida prometedora para reducir la irritabilidad (Hardan y otros, 2012; Ghanizadeh y Moghimi-Sarani, 2013) o los comportamientos autolesivos (Marler y otros, 2014) en algunos individuos con TEA. La tetrahidrobiopterina (BH4) también ha logrado resultados muy alentadores; se han observado resultados estadísticamente significativos en distintos dominios, como mejoras en la sensibilidad social, gestos autistas, hiperactividad y lenguaje inapropiado (Klaiman y otros, 2013; Frye y otros, 2013b). Además de superar algunos de los comportamientos aberrantes en el autismo, los tratamientos como l-carnitina cuentan con el potencial de abordar con éxito las anomalías físicas, como la debilidad muscular o el deterioro motriz, que han demostrado estar relacionadas con la gravedad del autismo (Kern y otros, 2013; Macdonald y otros, 2014).

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 11

Max es un chico de 13 años con autismo de alto funcionamiento. Su cuadro clínico presenta un historial de 2-3 años de labilidad cada vez más frecuente del estado de ánimo, al igual que obstinación y una leve deficiencia cognitiva. Los comportamientos y el desempeño habían comenzado a afectar su nivel escolar. Sus exámenes médicos revelaron amígdalas extremadamente eritematosas. Los análisis de sangre revelaron una ASOT de 800 (vn > 200), niveles ligeramente elevados de plaquetas de 420 (vn > 400) y una ESR levemente elevada de 11 (vn > 10). Los resultados permanecieron irregulares con sólo respuesta parcial a los antibióticos. A Max se le remitió a otolaringología y subsiguientemente se sometió a una amigdalectomía; dentro de dos semanas mejoró su estado de ánimo, la obstinación cesó y sus calificaciones escolares regresaron a sus niveles normales.

“El cuidado de los jóvenes con trastornos del espectro autista puede ser abrumador para algunos médicos de atención primaria a razón de las múltiples condiciones comórbidas que con frecuencia acompañan los trastornos del espectro autista... Pero el tratamiento de estas condiciones relacionadas de salud con frecuencia ayudan a los niños con trastornos del espectro autista poder sentirse mejor y superar los comportamientos y el rendimiento escolar.”

Dr. James Perrin, Profesor de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard, Presidente Electo de la Academia Americana de Pediatría

Los profesionales de salud deberán estar conscientes de la posible presencia de la disfunción metabólica o mitocondrial y su contribución a la etiología autista en algunos pacientes con TEA, aun en la ausencia de errores innatos primarios del metabolismo o enfermedad mitocondrial.

Disfunción del sistema nervioso autónomo y eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) en TEA

La disfunción del sistema nervioso autónomo (ANS, por sus siglas en inglés) en el autismo ha sido en años recientes el objeto de creciente atención. En niños y adultos con TEA, independientemente de presentar los síntomas o señales externas más obvios de irregularidades autónomas, con frecuencia se han observado **elevación de la actividad simpática y disminución de la actividad parasimpática**; varios estudios reportan alteraciones de la frecuencia cardíaca y variabilidad de la frecuencia cardíaca, presión sanguínea diastólica y arterial medias, reflejo pupilar atípico a la luz (Anderson y otros, 2013b; Cheshire, 2012; Daluwatte y otros, 2013; Ming y otros, 2005; Patriquin y otros, 2011) y respuesta autónoma atípica a la ansiedad (Kushki y otros, 2013). También se han encontrado niveles elevados de noradrenalina en plasma, indicativo de un estado crónico de hiperactividad del sistema nervioso simpático (Lake y otros., 1997). Además de lo anterior, se han reportado hallazgos de arritmia sinusal respiratoria a un nivel inferior al de

línea basal sugiriendo menos modulación vagal en niños con TEA (Bal y otros, 2010).

También se han observado irregularidades generales en el funcionamiento del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), otro sistema estrechamente involucrado en respuestas al estrés. Se han encontrado niveles irregulares de hormonas de la hipófisis anterior, hormonas adrenocorticotrópicas y niveles pronunciadamente elevados de cortisol tras acondicionamiento del estrés, incluyendo recuperación prolongada de secreción de cortisol en individuos con TEA en comparación con controles (Corbett y otros, 2010; Curin y otros, 2003; Iwata y otros, 2011; Spratt y otros, 2012).

Factores inmunológicos, como la inflamación crónica y la exacerbación de reactividad alérgica, o factores relacionados con la disbiosis gastrointestinal y traslocación microbiana en TEA, como se ha discutido anteriormente, ofrecen posibles explicaciones biológicas referentes a la desregulación observada del HPA.

La disfunción autónoma y del HPA son factores neurobiológicos adicionales capaces de influir los síntomas conductuales de TEA. Dado de que las señales autónomas son esenciales para el procesamiento emocional, se ha sugerido que las anomalías autónomas observadas en TEA podrían contribuir a los déficits socioemocionales (Eilam-Stock y otros, 2014).

Por lo tanto, un enfoque en la disfunción autónoma podría ofrecer una posible vía de tratamiento para algunos de los síntomas debilitantes que frecuentemente se encuentran presentes en TEA, como la intensificación de ansiedad y falta de regulación emocional – como la impulsividad, agresión e irritabilidad – al igual que superar el funcionamiento cognitivo y verbal (Beverdorf y otros, 2011; Bodner y otros, 2012; Haspel, 1995; Ming y otros, 2008; Murphy, 2000; Narayanan y otros, 2010; Ratey y otros, 1987; Zamzow y otros, 2014).

Trastornos convulsivos en TEA

El índice de trastornos convulsivos es pronunciadamente mayor en individuos con TEA.

Las cifras más recientes reportan que el índice promedio de epilepsia en niños con autismo es aproximadamente 12%, incrementando a 26% en la adolescencia y adultez (Parmeggiani y otros, 2010; Viscidi y otros, 2013). Además de lo anterior, se ha encontrado actividad epileptiforme subclínica en la mayoría de individuos con TEA, aun en ausencia de trastornos convulsivos clínicos (Isaksen y otros, 2012; Lewine y otros, 1999; Muñoz-Yunta y otros, 2008).

La epilepsia es un factor contribuyente principal al alto riesgo de mortalidad que se observa en TEA, haciendo la detección y tratamiento de esta comorbilidad médica de suma importancia (Mouridsen y otros, 2011, Woolfenden y otros, 2012). Cuando se encontrara presente actividad epileptiforme, la implementación de estrategias terapéuticas destinadas a su control a veces puede resultar en considerables mejoras en el lenguaje y comportamientos autistas además de reducir la actividad convulsiva (García-Peñas, 2005; Lewine y otros, 1999; Muñoz-Yunta y otros, 2008).

“A razón de la frecuencia de los trastornos convulsivos en la población (TEA), deberá mantenerse un alto nivel de sospecha clínica para detectar síntomas sutiles de convulsiones.” (Kagan-Kushnir y otros, 2005).

Observando los datos de un punto ligeramente distinto, el índice de TEA y otras anomalías neuroconductuales es pronunciadamente mayor en pacientes con epilepsia que en la población general, sugiriendo mecanismos patofisiológicos compartidos (Helmstaedter y otros, 2014; Lin, 2013), como un mecanismo inflamatorio autoinmunitario o cerebral, ambos implicados en la patología del autismo (Choi y Koh, 2008; Ong y otros, 2014; Suleiman y otros, 2013; Vincent y otros, 2010). Particularmente en la infección materna del modelo animal para el autismo, la manifestación de ambos la epilepsia y síntomas

EJEMPLO DEL CASO PRÁCTICO 12

Iván es un chico de 5 años de edad con autismo regresivo quien se desarrolló normalmente como bebé, incluso desarrollando un habla normal (bilingüe). El niño comenzó a manifestar comportamientos inusuales a los 18 meses, que incluyeron caminar en puntillas, batir las manos y estereotipias motoras; además de lo anterior, perdió el habla previamente adquirida. El diagnóstico de autismo se recibió al año y 9 meses. Los problemas gastrointestinales de Iván comenzaron aproximadamente a los 24 meses de edad. Las heces empezaron a desarrollar mal olor, color claro y consistencia blanda. Iván sufría de una infección recurrente de herpes en las manos que ocasionó cicatrices permanentes.

Iván ha recientemente presentado irritabilidad aguda, hiperactividad, perturbaciones del sueño e incontinencia esporádica. Sus comportamientos obsesivos fueron pronunciados. Un asesor reumatólogo lo examinó y además tomó muestras de sangre que rindieron resultados positivos de ASOT y antiDNasa B. Se le comenzó debidamente la administración de co-amoxiclav y sus nuevos síntomas se resolvieron rápidamente. El habla de Iván mejoró y comenzó a participar más en entornos sociales. Actualmente se encuentra bajo atención reumatológica por PANDAS y se ha reportado estar evolucionando debidamente.

autistas puede prevenirse bloqueando a los mediadores inflamatorios principales (Sankar y otros, 2014).

“La epilepsia y la enfermedad autoinmunitaria con frecuencia se desarrollan de forma simultánea; los pacientes con una de estas condiciones deberán someterse a vigilancia para detectar la otra. Al posible papel de la autoinmunidad en la epilepsia se le deberá prestar la debida consideración para evitar pasar por alto una causa a la que se le puede prestar tratamiento.” (Ong y otros, 2014)

Algunas pruebas preliminares indican que la dieta ketogénica, la cual se ha empleado amplia y exitosamente para controlar o mejorar un amplio espectro de tipos de convulsiones, también cuenta con el potencial de mejorar los síntomas del autismo en algunos pacientes (Evangelidou y otros, 2003; Herbert y Buckley, 2013; Spilioti y otros, 2013).

Con respecto a estas pruebas, los estudios han demostrado un vínculo entre la enfermedad celíaca (CD, por sus siglas en inglés) — incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales — y la epilepsia y calcificaciones cerebrales, al igual que respuestas positivas a cambios alimentarios en estos pacientes (Hijaz y otros, 2013; Johnson y otros, 2013). Ya que se ha encontrado una serología celíaca positiva en muchos pacientes con TEA que presentan una mucosa intestinal normal (favor de consultar la sección titulada ‘Sensibilidad no celíaca al gluten en TEA’), **las investigaciones referentes a la enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y epilepsia — aun en ausencia de síntomas gastrointestinales típicos o convulsiones francas — posiblemente podrían rendirles buenos resultados al paciente con TEA.**

Al abordar la comorbilidad en el paciente con TEA: Consideraciones Médicas

Investigar, identificar y prestarle tratamiento a una de las muchas condiciones que un paciente con TEA pueda sufrir conlleva una multitud de retos. Comunicar el dolor y todo otro síntoma que pueda procesarse de forma atípica, el nivel de valores iniciales de agitación, la falta de un historial coherente, la complejidad de los procesos de la enfermedad que puedan ser subclínicos y otros factores todos pueden contribuir a una evaluación desafiante. Con toda probabilidad, bajo dichas dificultades yacen como mínimo algunos de los considerables índices de mortalidad y morbilidad en TEA reportados consistentemente; los especialistas clínicos necesitarán tomar los pasos necesarios para abordar estos retos. El creciente número de informes clínicos y estudios de casos prácticos que señalan resultados positivos tras las investigaciones y tratamientos apropiados ofrecen aún más motivos para superar estas dificultades.

Los siguientes puntos deberán tomarse en consideración para poder efectuar un diagnóstico preciso:

- Un comportamiento problemático en el paciente con TEA podría ser el síntoma principal o único de una condición médica subyacente, la cual podría ser aguda o crónica, en evolución o estable.
- Características, como comportamientos autolesivos, agresión, despertarse en la noche, cambios de apetito, muecas y posturas extrañas no son parte de los criterios de diagnóstico para el autismo.

Como lo reflejan las investigaciones actuales y la experiencia clínica, éstos y otros síntomas y comportamientos no deberán ser automáticamente atribuidos a la salud mental o problemas conductuales, ni tampoco ser inherentes a TEA u otra faceta preconcebida de dicho diagnóstico. Existen considerables pruebas de que estos comportamientos pueden ser de origen físico y deberán buscarse explicaciones orgánicas para prevenir desviar el diagnóstico.

- Los padres y cuidadores generalmente ofrecen información buena y precisa referente a los síntomas o cambios conductuales; no obstante, los padres y cuidadores podrían no estar conscientes de las posibles implicaciones de la sintomatología, especialmente si en algún momento se las ha indicado que los comportamientos son 'sencillamente autismo.'
- Los individuos con TEA que sufran dolor o incomodidad podrían no poder identificar el sitio físico de dicho dolor/incomodidad en el cuerpo.
- Los individuos con TEA podrían no responder de forma típica a las enfermedades comunes.

Una atribución prematura de los problemas de salud física al fenotipo autista y las consecuencias de tal, exige que todo aquel con un interés particular en la salud del individuo con TEA — profesionales, padres y cuidadores — entiendan la siguiente lista, cuyo fin es avanzar el reconocimiento de los problemas comunes de salud en TEA:

Comportamientos que podrían indicar una enfermedad, dolor o incomodidad subyacentes incluyen:

- | | | | | |
|---|---|--|--|--|
| ● Pérdida de habilidades previamente adquiridas | ● Cambio de apetito o preferencias alimentarias | ● Posturas o buscar presionar una región específica | ● Caminar en puntillas | ● Carraspear, deglutir con frecuencia |
| ● Cambio súbito de comportamiento | ● Intensificación de ansiedad y/o comportamientos de evitación | ● Comportamientos vinculados a la evacuación | ● Comer/beber/tragar constantemente (comportamiento de 'picoteo') | ● Sollozos 'sin ninguna razón' |
| ● Irritabilidad y desánimo | ● Mecerse de manera repetitiva u otro movimiento repetitivo nuevo | ● Agresión: inicio de, o alza, de comportamientos agresivos | ● Muecas o arrugar la frente, gestos de dolor, tics | ● Expresiones vocales: gemir, gruñir, suspirar, gimotear |
| ● Berrinches y comportamientos opositoristas | ● Hiperresponsividad sensorial: hiperacusis, defensibilidad táctil, sensibilidad a la luz | ● Comportamiento autolesivo: morder, pegar/cachetear la cara, darse cabezazos, alza inexplicable de autolesión | ● Comportamientos bucales: mordisquear la ropa | ● Agitación: caminar de un lado al otro, dar un salto tras otro |
| ● Despertarse con frecuencia en la noche o perturbaciones generales del sueño | ● Rechinar los dientes | | ● Comportamientos de repiqueteo: repiqueteo con los dedos en la garganta | ● Parpadeo, gritos súbitos, dar vueltas y vueltas, y mirada fija |
| ● Cubrirse las orejas con las manos | | | | |

Las condiciones médicas subyacentes al dolor e incomodidad podrían ser agudas o crónicas, en evolución o estables.

Las condiciones médicas comunes que se conocen ocasionar síntomas conductuales en TEA, incluyen aunque no se limitan a:

- | | | | | |
|---------------------|---------------|---|---|---|
| ● Dolor de cabeza | ● Reflujo | ● Estreñimiento con heces blandas o duras (la causa subyacente será pertinente) | ● Lesión o enfermedad musculoesquelética | ● Trastorno alérgico (incluyendo trastornos no mediados por IgE e intolerancias alimentarias) |
| ● Dolor de oído | ● Oesofagitis | ● Sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado | ● Trastorno convulsivo (incluyendo crisis subclínica) | |
| ● Dolor de muela | ● Gastritis | | | |
| ● Dolor de garganta | ● Colitis | | | |

(Breau y otros, 2002; 2009; Buie y otros, 2010; Goldson y Bauman, 2007; Jones y otros, 2007; Lea y otros, 2012; Munoz-Yunta y otros, 2008; Nader y otros, 2004; Smith y otros, 2012; Tracy y Wallace, 2001; Tudor y otros, 2014; Venkat y otros, 2012)

Conclusión

Las comorbilidades médicas son mucho más prevalentes entre individuos con TEA que entre integrantes de la población general. Estas comorbilidades además podrían ser más difíciles de reconocer. Las condiciones médicas no se identifican en parte a razón de deficiencias en la comunicación y a veces por presentarse una sintomatología ambigua, pero numerosos subdiagnósticos y obstáculos al acceso de una atención apropiada de salud para personas con TEA también son el resultado de opiniones que comúnmente sustentan que los comportamientos y síntomas aberrantes son sencillamente 'parte del autismo.' No prestarle tratamiento a estas patologías claramente resulta en desigualdad en la atención de salud y constituye una gran injusticia contra el individuo.

Los niños y adultos con TEA necesitarán servicios adicionales pediátricos y/o de especialistas, tanto para el tratamiento de sus déficits funcionales intrínsecos al igual que para las condiciones médicas concurrentes. Un gran número de investigaciones actuales recalcan el riesgo mayor al que se exponen los individuos diagnosticados con TEA de sufrir desregulaciones inmunológicas, alergias, sensibilidades alimenticias, una gama de trastornos gastrointestinales, estrés oxidativo excesivo, disfunción metabólica y mitocondrial, perturbaciones autónomas, actividad convulsiva subclínica y epilepsia franca. Las investigaciones además demuestran que una intensidad de muchas de estas condiciones coincide con una intensidad de los síntomas de TEA.

Dado la creciente evidencia neurológica, inmunológica, metabólica y endocrina de que TEA es, por lo menos para un subgrupo de individuos, un trastorno de cuerpo entero; lo que actualmente se considera ser un diagnóstico conductual completo deberá representar el comienzo de la investigación y evaluación médica, no su fin.

Comorbilidades médicas en los trastornos del espectro autista

Referencia

Abdallah, M., Mortensen, E., Greaves-Lord, K., et al. (2012) Neonatal levels of neurotrophic factors and risk of autism spectrum disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 252:(1-2):75-82.

Abdallah, M.W., Michel, T. and Kohidai, L. (2014) Autism Spectrum Disorders and Circulating Chemokines. In: Patel, V. et al. eds. Comprehensive Guide to Autism. New York: Springer.

Abisror, N., Mekinian, A., Lachassinne, E., et al. (2013) Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* Dec;43(3):348-51.

Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., et al. (2011) Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 11:(1):22.

Adams, J.B., Audhya, T., McDonough-Means, S., et al. (2013) Toxicological status of children with autism vs. neurotypical children and the association with autism severity. *Biol Trace Elem Res.* Feb;151(2):171-80.

Alabdali, A., Al-Ayadhi, L. and El-Ansary, A. (2014) A key role for an impaired detoxification mechanism in the etiology and severity of autism spectrum disorders. *Behav Brain Funct.* 10:14

Al-Ayadhi, L.Y. and Mostafa, G.A. (2013) Elevated serum levels of macrophage-derived chemokine and thymus and activation-regulated chemokine in autistic children. *J Neuroinflammation.* Jun 19;10:72.

Al-Hakbany, M., Awadallah S. and Al-Ayadhi, L. (2014) The Relationship of HLA Class I and II Alleles and Haplotypes with Autism: A Case Control Study. *Autism Res Treat.* 242048.

Anderson, D.K., Liang, J.W. and Lord, C. (2013a) Predicting young adult outcome among more and less cognitively able individuals with autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* Dec 9.

Anderson, C.J., Colombo, J., Unruh, K.E., et al. (2013b) Pupil and salivary indicators of autonomic dysfunction in autism spectrum disorder. *Dev Psychobiol.* Jul;55(5):465-82.

Angelidou, A., Alysandratos, K.-D., Asadi, S., et al. (2011) Brief Report: “Allergic Symptoms” in Children with Autism Spectrum Disorders. More than Meets the Eye?. *J Autism Dev Disord.* 41:(11):1579-1585.

Anney, R., Klei, L., Pinto, D., et al. (2012) Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorderspi. *Hum Mol Genet.* Nov 1;21(21):4781-92.

Armangue, T., Titulaer, M.J., Málaga, I., et al. (2013) Spanish Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis Work Group. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr.* Apr;162(4):850-856.e2.

Ashwood, P., Anthony, A., Pellicer, A.A., et al. (2003) Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol.* 23:(6): 504-517.

Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., et al. (2011) Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun.* 25:(1):40-45.

Atladóttir, H.O., Pedersen, M.G., Thorsen, P., et al. (2009) Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics.* Aug;124(2):687-94.

Baharnoori, M., Bhardwaj, S.K. and Srivastava, L.K. (2012) Neonatal behavioral changes in rats with gestational exposure to lipopolysaccharide: a prenatal infection model for developmental neuropsychiatric disorders. *Schizophr Bull.* 38:(3):444-456.

Bal, E., Harden, E., Lamb, D., et al. (2010) Emotion recognition in children with autism spectrum disorders: relations to eye gaze and autonomic state. *J Autism Dev Disord.* Mar;40(3):358-70.

Baldaçara, L., Diniz, T., Parreira, B., et al. (2011) Organic mental disorder after pneumococcal meningoencephalitis with autism-like symptoms. *Rev Bras Psiquiatr.* Dec;33(4):410-1.

Barcia, G., Posar, A., Santucci, M., et al. (2008) Autism and coeliac disease. *J Autism Dev Disord.* 38(2):407-8.

Barger, B.D., Campbell, J.M. and McDonough, J.D. (2012) Prevalence and Onset of Regression within Autism Spectrum Disorders: A Meta-analytic Review. *J Autism Dev Disord.* 1-12.

Barrett B., Byford S., Sharac J., et al. (2012) Service and wider societal costs of very young children with autism in the UK. *J Autism Dev Disord.* May;42(5):797-804.

Bauman, M.D., Iosif, A.M., Smith, S.E., et al. (2014) Activation of the maternal immune system during pregnancy alters behavioral development of rhesus monkey offspring. *Biol Psychiatry.* Feb 15;75(4):332-41.

Bertoglio, K., James, J.S., Deprey, L., et al. (2010) Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. *J Altern Complement Med.* May;16(5):555-60.

Beversdorf, D.Q., Saklayen, S., Higgins, K.F., et al. (2011) Effect of Propranolol on Word Fluency in Autism. *Cogn Behav Neurol.* 24:(1):11.

Bilder, D., Botts, E.L., Smith, K.R., et al. (2013) Excess Mortality and Causes of Death in Autism Spectrum Disorders: A Follow up of the 1980s Utah/UCLA Autism Epidemiologic Study. *J Autism Dev Disord,* May;43(5):1196-204.

Bodner, K.E., Beversdorf, D.Q., Saklayen, S.S., et al. (2012) Noradrenergic moderation of working memory impairments in adults with autism spectrum disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 18(3):556.

Boris, M. and Goldblatt, A. (2004) Pollen exposure as a cause for the deterioration of neurobehavioral function in children with autism and attention deficit hyperactive disorder: nasal pollen challenge. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine.* 14:(1):47-54.

Boris, M., Kaiser, C.C., Goldblatt, A., et al. (2007) Effect of pioglitazone treatment on behavioral symptoms in autistic children. *J Neuroinflammation.* 4:(3).

Breau, L.M., McGrath, P.J., Camfield, C.S., et al. (2002) Psychometric properties of the non-communicating children’s pain checklist-revised. *Pain.* Sep;99(1-2):349-57.

Breau, L. M. and Burkitt, C. (2009) Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Res Manag.* Mar-Apr; 14(2): 116–120.

Breece, E., Paciotti, B., Nordahl, C.W., et al. (2013) Myeloid dendritic cells frequencies are increased in children with autism spectrum disorder and associated with amygdala volume and repetitive behaviors. *Brain Behav Immun.* Jul;31:69-75.

Brimberg, L., Sadiq, A., Gregersen, P.K., et al. (2013) Brain-reactive IgG correlates with autoimmunity in mothers of a child with an autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 18(11):1171-7.

Brouwers, P., Belman, A.L. and Epstein, L. (2004) Central nervous system involvement: manifestations, evaluation, and pathogenesis. In: Pizzo P.A. et al. eds, Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins.

Brown, A., Sourander, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., et al. (2013) Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Mol Psychiatry.* Jan 22.

Buescher, A.V., Cidav, Z., Knapp, M., et al. (2014) Costs of Autism Spectrum Disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr.* Jun 9.

Buie, T., Campbell, D.B., Fuchs, G.J., et al. (2010a) Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics.* 125: Suppl 1: S1-S18.

Buie, T., Fuchs, G.J., Furuta, G.T., et al. (2010b) Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics.* 125 Suppl 1: S19-S29.

Buie, T. (2013) The relationship of autism and gluten. *Clin Ther.* 35(5):578-83.

Caio, G., Volta, U., Tovoli, F., et al. (2014) Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity. *BMC Gastroenterol.* Feb 13;14(1):26.

Caivo P.L., Brunati, A., Spada, M., et al. (2014) Liver Transplantation in Defects of Cholesterol Biosynthesis: The Case of Lathosterolosis. *Am J Transplant.* Mar 12.

Cao, X., Lin, P., Jiang, P., et al. (2013) Characteristics of the gastrointestinal microbiome in children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Shanghai Arch Psychol.* 25: 342-353.

Carroccio, A., Mansueto, P., Iacono, G., et al. (2012) Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity. *Am J Gastroenterol.* 107(12):1898-906.

Centers for Disease Control and Prevention CDC (2012) Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. MMWR Surveill Summ, 61:(3):1-19. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm

Centers for Disease Control and Prevention CDC (2014) Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. March 28, 2014 / 63(SS02);1-21 http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6302a1.htm?s_cid=ss6302a1_w

Chaidez, V., Hansen, R.L. and Hertz-Picciotto, I. (2013) Gastrointestinal Problems in Children with Autism, Developmental Delays or Typical Development. *J Autism Dev Disord.* Nov 6.

Chandler, S., Carcani-Rathwell, I., Charman, T., et al. (2013) Parent-Reported Gastro-intestinal Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* Feb 1.

Chang, H.Y., Seo, J.H., Kim, H.Y., et al. (2013) Allergic diseases in preschoolers are associated with psychological and behavioral problems. *Allergy Asthma Immunol Res.* Sep;5(5):315-21.

Chauhan, A., Audhya, T. and Chauhan, V. (2012) Brain region-specific glutathione redox imbalance in autism. *Neurochem Res.* 1-9.

Cheely, C.A., Carpenter, L.A., Letourneau, E.J., et al. (2012) The Prevalence of Youth with Autism Spectrum Disorders in the Criminal Justice System. *J Autism Dev Disord.* 1-7.

Chen, B., Girgis, S. and El-Matary, W. (2010) Childhood autism and eosinophilic colitis. *Digestion.* 81:(2):127-129.

Chen, M.H., Su, T.P., Chen, Y.S., et al. (2012) Attention deficit hyperactivity disorder, tic disorder, and allergy: Is there a link? A nationwide population-based study. *J Child Psychol Psychiatry.* Nov 12.

Chen, M.-H., Su, T.-P., Chen, Y.-S., et al. (2013) Comorbidity of allergic and autoimmune diseases in patients with autism spectrum disorder: A nationwide population-based study. *Res Autism Spect Dis.* 7:(2):205-212.

Chen, J., Alberts, I. and Li, X. (2014) Dysregulation of the IGF-I/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in autism spectrum disorders. *Int J Dev Neurosci.* Mar 21;35C:35–41.

Cheshire, W.P. (2012) Highlights in clinical autonomic neuroscience: New insights into autonomic dysfunction in autism. *Autonomic Neuroscienc.* 171(1-2):4-7.

Chess, S. (1971) Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr.* Jan-Mar;1(1):33-47.

Chez, M.G., Buchanan, C.P., Aimonovitch, M.C., et al. (2002) Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol.* 17:(11):833-837.

Chez, M.G., Dowling, T., Patel, P.B., et al. (2007) Elevation of tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of autistic children. *Pediatric neurology.* 36(6):361-365.

Chez, M.G. and Guido-Estrada, N. (2010) Immune Therapy in Autism: Historical Experience and Future Directions with Immunomodulatory Therapy. *Neurotherapeutic.* Volume 7, Issue 3, July, Pages 293-301.

Chez, M., Low, R., Parise, C., et al. (2012) Safety and observations in a pilot study of lenalidomide for treatment in autism. *Autism Res Treat.* 2012:291601. Epub 2012 Sep 11.

Choi, J. and Koh, S. (2008) Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med J.* Feb 29;49(1):1-18. Review.

Cidav, Z., Marcus, S.C., Mandell, D.S., et al. (2012) Implications of childhood autism for parental employment and earnings. *Pediatrics.* Apr;129(4):617-23.

Corbett, B.A., Schupp, C.W., Simon, D., et al. (2010) Elevated cortisol during play is associated with age and social engagement in children with autism. *Mol Autism.* Sep 27;1(1):13.

Corrigan, N.M., Shaw, D.W., Estes, A.M., et al. (2013) Atypical developmental patterns of brain chemistry in children with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.* Sep;70(9):964-74.

Coury, D.L., Ashwood, P., Fasano, A., et al. (2012) Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics.* 130: (Supplement 2): S160-S168

Creten, C., van der Zwaan, S., Blankespoor, R.J., et al. (2011) Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis. *Lancet.* Jul 2;378(9785):98.

Croen, L.A., Zerbo, O., Qian, Y., et al. (2014) Psychiatric and Medical Conditions Among Adults with ASD. *IMFAR paper presentation* [ACCESSED 15 May 2014] https://imfar.confex.com/imfar/2014/webprogram/Paper17783.html

Cryan, J.F. and Dinan, T.G. (2010) Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* Oct;13(10):701-12.

Curin, J.M., Terzić, J., Petković, Z.B., et al. (2003) Lower cortisol and higher ACTH levels in individuals with autism. *J Autism Dev Disord.* Aug;33(4):443-8.

Dada, T., Rosenzweig, J.M., Al Shammary, M., et al. (2014) Mouse model of intrauterine inflammation: Sex-specific differences in long-term neurologic and immune sequelae. *Brain Behav Immun.* Jan 31.

Dahl, R.E., Bernhisel-Broadbent, J., Scanlon-Holdford, S., et al. (1995) Sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 149:(8):856.

Daluwatte, C., Miles, J.H., Christ, S.E., et al. (2013) Atypical pupillary light reflex and heart rate variability in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* Aug;43(8):1910-25.

Dantzer, R. and Kelley, K.W. (2007) Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.* Feb;21(2):153-60.

De Angelis, M., Piccolo, M., Vannini, L., et al. (2013) Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One.* 2013 Oct 9;8(10):e76993.

DeLong, G.R., Bean, S.C. and Brown, F.R. (1981) Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children. *Arch Neurol.* Mar;38(3):191-4.

de Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., et al. (2010) Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 51:(4):418

de Magistris, L., Picardi, A., Siniscalco, D., et al. (2013) Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *Biomed Res Int.* 2013:729349.

de Theije, C.G., Wu, J., Koelink, P.J., et al. (2013) Autistic-like behavioral and neurochemical changes in a mouse model of food allergy. *Behav Brain Res.* December, ISSN 0166-4328.

de Theije, C.G., Wopereis, H., Ramadan, M., et al. (2014) Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* Mar;37:197-206.

Diaz Hejtz, R., Wang, S., Anuar, F., et al. (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* February 15;108(7):3047–3052.

Diaz-Stransky, A. and Tierney, E. (2012) Cognitive and behavioral aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* Nov 15;160C(4):295-300.

Dodou, K. and Whiteley, P. (2014) Non-coeliac gluten sensitivity — a look at the evidence behind the headlines. *Pharmaceut J.* 292:25-27.

Duffy, F.H., Shankardass, A., McAnulty, G.B., et al. (2014) Corticosteroid therapy in regressive autism: a retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC Neurol.* May 15;14(1):70.

Comorbilidades médicas en los trastornos del espectro autista

Edmonson, C., Ziats, M.N. and Rennert, O.M. (2014) Altered glial marker expression in autistic post-mortem prefrontal cortex and cerebellum. *Mol Autism.* Jan 10;5(1):3.

Eilam-Stock, T., Xu, P., Cao, M., et al. (2014) Abnormal autonomic and associated brain activities during rest in autism spectrum disorder. *Brain.* Jan;137(Pt1):153-71.

Ekiel, A., Aptekorz, M., Kazek, B., et al. (2010) Intestinal microflora of autistic children. *Med Dosw Mikrobiol.* 2010;62(3):237-43.

Ekinci, O., Arman, A.R., Melek, I., et al. (2012) The phenomenology of autistic regression: subtypes and associated factors. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1-7.

El-Ansary, A. and Al-Ayadhi, L. (2012) Neuroinflammation in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation.* 9: (1): 265.

Elmer, B.M., Estes, M.L., Barrow, S.L., et al. (2013) MHCI Requires MEF2 Transcription Factors to Negatively Regulate Synapse Density during Development and in Disease. *J. Neurosci.* 33:13791-13804.

Emanuele, E., Orsi, P., Boso, M., et al. (2010) Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett.* 471:(3):162-165.

Enstrom, A., Krakowiak, P., Onore, C., et al. (2009) Increased IgG4 levels in children with autism disorder. *Brain Behav Immun.* 23:(3):389-395.

Equality Act 2010. London: HMSO

Eriksson, M.A., Westerlund, J., Hedvall, Å., et al. (2012) Medical conditions affect the outcome of Negatively intervention in preschool children with autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1-11.

Essa, M.M., Braidy, N., Waly, M.I., et al. (2013) Impaired antioxidant status and reduced energy metabolism in autistic children. *Res Autism Spectr Dis.* Vol 7;5.May.557–565.

Evangeliou, A., Vlachonikolis, I., Mihailidou, H., et al. (2003) Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurol.* Feb;18(2):113-8.

Faust, T.W., Chang, E.H., Kowal, C., et al. (2010) Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Oct 26;107(43):18569-74.

Fein, D., Barton, M., Eigsti, I.M., et al. (2013) Optimal outcome in individuals with a history of autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 54:(2):195-205.

Filipek, P.A., Juranek, J., Nguyen, M.T., et al. (2004) Relative carnitine deficiency in autism. *J Autism Dev Disord.* 34:(6):615-623.

Finewood, S.M., Molitoris, D., Song, Y., et al. (2002) Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis.* 35:(Suppl 1):S6-S16.

Finewood, S.M., Dowd, S.E., Gontcharova, V., et al. (2010) Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe.* 16:(4):444-453.

Foley, K.A., Ossenkopp, K.P., Kavaliers, M., et al. (2014) Pre- and neonatal exposure to lipopolysaccharide or the enteric metabolite, propionic Acid, alters development and behavior in adolescent rats in a sexually dimorphic manner. *PLoS One.* Jan 22;9(1):e87072.

Foster, J.A. and McVey Neufeld, K.A. (2013) Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* May;36(5):305-12.

Frye, R., Sequeira, J., Quadros, E., et al. (2012) Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry.* Jan 10.

Frye, R.E., Melnyk, S. and MacFabe, D.F. (2013a) Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 3:(1):e220.

Frye, R.E., DeLatorre, R., Taylor, H.B., et al. (2013b) Metabolic effects of sapropterin treatment in autism spectrum disorder: a preliminary study. *Transl Psychiatry.* Mar 5;3:e237.

Furuta, G.T., Williams, K., Kooros, K., et al. (2012) Management of Constipation in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 130: (Supplement 2): S98-S105.

Garcia-Penas, J. (2005) Antiepileptic drugs in the treatment of autistic regression syndromes. *Revista de neurologia.* 40:S173.

Geluk, C.A., Jansen, L., Vermeiren, R., et al. (2011) Autistic symptoms in childhood arrestees: longitudinal association with delinquent behavior. *J Child Psychol Psychiatry.* 53:(2):160-167.

Genuis, S.J. and Bouchard, T.P. (2010) Celiac disease presenting as autism. *J Child Neurol.* 25(1):114-9.

Ghanizadeh, A. and Derakhshan, N. (2012) N-acetylcysteine for treatment of autism, a case report. *J Res Med Sci.* Oct;17(10):985-7.

Ghanizadeh, A. and Moghimi-Sarani, E. (2013) A randomized double blind placebo controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry.* Jul 25;13:196.

Ghaziuddin, M., Al-Khouri, I. and Ghaziuddin, N. (2002) Autistic symptoms following herpes encephalitis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* Jun;11(3):142-6.

Ghezzo, A., Visconti, P., Abruzzo, P.M., et al. (2013) Oxidative Stress and Erythrocyte Membrane Alterations in Children with Autism: Correlation with Clinical Features. *PLoS One.* Jun19;8(6):e66418.

Gibney, S.M. and Drexhage, H.A. (2013) Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *J Neuroimmune Pharmacol.* Sep;8(4):900-20.

Medical Comorbidities in Autism Spectrum Disorders

Gillberg, C. (1986) Onset at age 14 of a typical autistic syndrome. A case report of a girl with herpes simplex encephalitis. J Autism Dev Disord. Sep;16(3):369-75.

Gillberg, C., Billstedt, E., Sundh, V., et al. (2010) Mortality in autism: a prospective longitudinal community-based study. J Autism Dev Disord. 40(3):352-357.

Ginsberg, M.R., Rubin, R.A., Falcone, T., et al. (2012) Brain transcriptional and epigenetic associations with autism. PLoS One. 7(9):e44736.

Goehler, L.E., Gaykema, R., Opitz, N., et al. (2005) Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: Early responses to intestinal infection with Campylobacter jejuni. Brain Behav Immun. 19(4):334-344.

Goehler, L.E. and Gaykema, R.P. (2009) Neural pathways mediating behavioral changes associated with immunological challenge. In: Siegel, A. and Zalcman, S. eds. The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders. 35-58.

Goh, S., Dong, Z., Zhang, Y., et al. (2014) Mitochondrial Dysfunction as a Neurobiological Subtype of Autism Spectrum Disorder: Evidence From Brain Imaging. JAMA Psychiatry. Apr 9.

Goin-Kochel R., Esler, A.N., Kanne, S., et al. (2014) Developmental regression among children with autism spectrum disorder: Onset, duration, and effects on functional outcomes. Res Autism Spec Disord. 8:890-898.

Goldson, E., & Bauman, M. (2007) Medical health assessment and treatment issues in autism. In R. L. Gabriels & D. E. Hill (Eds.), Growing up with autism: Working with school aged children. New York, NY: Guilford.

Gonzalez-Toro, M.C., Jadraque-Rodriguez, R., Sempere-Perez, A., et al. (2013) Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases. Rev Neurol. Dec 1;57(11):504-8. Spanish.

Goodwin, R.D., Galea, S., Perzanowski, M., et al. (2012) Impact of allergy treatment on the association between allergies and mood and anxiety in a population sample. Clin Exp Allergy. 42(12):1765-71.

Gorrindo, P., Williams, K.C., Lee, E.B., et al. (2012) Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. Autism Res. 5(2):101-8.

Grigorenko, E.L., Han, S.S., Yrigollen, C.M., et al. (2008) Macrophage migration inhibitory factor and autism spectrum disorders. Pediatrics. Aug;122(2):e438-45.

Gu F., Chauhan, V., Kaur, K., et al. (2013) Alterations in mitochondrial DNA copy number and the activities of electron transport chain complexes and pyruvate dehydrogenase in the frontal cortex from subjects with autism. Transl Psychiatry. 3.e299.

Gupta, S. (2000) Immunological treatments for autism. J Autism Dev Disord. Oct;30(5):475-9.

Gupta, S., Rimland, B. and Shilling, P.D. (1996) Pentoxifylline: brief review and rationale for its possible use in the treatment of autism. J Child Neurol. Nov;11(6):501-4. Review.

Gurney, J.G., McPheeters, M.L. and Davis, M.M. (2006) Parental report of health conditions and health care use among children with and without autism: National Survey of Children's Health. Arch Pediatr Adolesc Med. Aug;160(8):825-30.

Gvozdjáková, A., Kucharská, J., Ostatníková, D., et al. (2014) Ubiquinol improves symptoms in children with autism. Oxid Med Cell Longev. 2014:798957.

Hadjivassiliou, M., Duker, A.P. and Sanders, D.S. (2014) Gluten-related neurologic dysfunction. Handb Clin Neurol. 120:607-19.

Hadjixenofontos, A., Schmidt, M.A., Whitehead, P.L., et al. (2013) Evaluating mitochondrial DNA variation in autism spectrum disorders. Ann Hum Genet. Jan;77(1):9-21.

Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., et al. (2011) Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. Arch of Gen Psych., 68:(11):1095.

Han, Y.M, Chan, A.S., Sze, S.L., et al. (2013) Altered immune function associated with disordered neural connectivity and executive dysfunctions: A neurophysiological study on children with autism spectrum disorders. Res Autism Spec Disor. Vol 7;6:June;662–674.

Hardan, A.Y., Fung, L.K., Libove, R.A., et al. (2012) A Randomized Controlled Pilot Trial of Oral N-Acetylcysteine in Children with Autism. Biol Psychiatry. 71(11):956-61.

Haspel, T. (1995) Beta-blockers and the treatment of aggression. Har Rev Psychiatry. 2:(5):274-281.

Helmstaedter, C., Aldenkamp, A.P., Baker, G.A., et al. (2014) Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities - the need for prospective studies in new-onset epilepsies. Epilepsy Behav. Feb;31:43-7.

Helt, M., Kelley, E., Kinsbourne, M., et al. (2008) Can children with autism recover? If so, how? Neuropsychol Rev. 18:(4):339-366.

Herbert, M.R., Russo, J.P., Yang, S., et al. (2006) Autism and environmental genomics. Neurotoxicology. Sep;27(5):671-84.

Herbert, M.R. and Buckley, J.A. (2013) Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. J Child Neurol. Aug;28(8):975-82.

Hijaz, N.M., Bracken, J.M. and Chandrater, S.R. (2013) Celiac crisis presenting with status epilepticus and encephalopathy. Eur J Pediatr. Jul 31.

Hodgetts, S., Nicholas, D. and Zwaigenbaum, L. (2013) Home Sweet Home? Families' Experiences With Aggression in Children With Autism Spectrum Disorders. Focus Autism Other Dev Disabl. Jan 18.

Horvath, K., Papadimitriou, J.C., Rabsztyn, A., et al. (1999) Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. J Pediatr. 135(5):559-563.

Hsiao, E.Y., McBride, S.W., Chow, J., et al. (2012) Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 109(31):12776-12781.

Hsiao, E.Y., McBride, S.W., Hsien, S., et al. (2013a) Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell. 155(7):1451-63.

Hsiao, E.Y. (2013b) Immune dysregulation in autism spectrum disorder. Int Rev Neurobiol. Neurobiology of Autism. 113:269-302.

Hsiao, E.Y. (2014) Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. Harv Rev Psychiatry. Mar-Apr;22(2):104-11.

Hyland, K., Shoffner, J. and Heales, S.J. (2010) Cerebral folate deficiency. J Inherit Metab Dis. 33(5):563-570.

Isaksen, J., Bryn, V., Diseth, T.H., et al. (2012) Children with autism spectrum disorders–The importance of medical investigations. Eur J Paediatr Neurol. 17:(1):68-76.

Ivarsson, S.A., Bjerre, I., Vegfors, P., et al. (1990) Autism as one of several disabilities in two children with congenital cytomegalovirus infection. Neuropediatrics. 1990 May;21(2):102-3.

Iwata, K., Matsuzaki, H., Miyachi, T., et al. (2011) Investigation of the serum levels of anterior pituitary hormones in male children with autism. Mol Autism. Oct 19;2:16.

Jaffe, J.S. and Timell, A.M. (2003) Prevalence of low bone density in institutionalized men with developmental disabilities. J Clin Denstom. 6(2):143-147.

Jaffe, J.S., Timell, A.M. and Gulanski, B.I. (2001) Prevalence of low bone density in women with developmental disabilities. J Clin Densitom. 4:(1):25-29.

James, S.J., Melnyk, S., Fuchs, G., et al. (2009) Efficacy of methylcobalamin and folinic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. Am J Clin Nutr. 89(1):425-430.

Johnson, A.M., Dale, R.C., Wienholt, L., et al. (2013) Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications: association with TG6 autoantibodies. Dev Med Child Neurol. Jan;55(1):90-3.

Jones, S., Howard, L., Thornicroft, G. (2008) 'Diagnostic overshadowing': worse physical health care for people with mental illness. Acta Psychiatr Scand. Sep;118(3):169-71.

Jorge, R., Aguiar, C., Espinheira, C., et al. (2014) A pediatric case of gluten sensitivity with severe neurological presentation. Eur J Pediatr. May 13.

Jung, J. Y., Kohane I. S. and Wall, P. D. (2011) Identification of autoimmune gene signatures in autism. Transl Psychiatry. Dec 13;1:e63.

Jyonouchi, H. (2010) Autism spectrum disorders and allergy: observation from a pediatric allergy/immunology clinic. Expert Rev Clin Immunol. 6: (3): 397-411.

Kagan-Kushnir, T., Roberts, S.W. and Snead, O.C. (2005) Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. J Child Neurol. 20(3):197-206.

Kalogeromitros, D., Syrigou, E., Makris, M., et al. (2007) Nasal provocation of patients with allergic rhinitis and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Ann Allergy Asthma Immunol. 98(3):269-273.

Kameno, Y., Iwata, K., Matsuzaki, H., et al. (2013) Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder. Mol Autism. Jun 17;4(1):19.

Kang, V., Wagner, G.C. and Ming, X. (2014) Gastrointestinal Dysfunction in Children With Autism Spectrum Disorders. Autism Res. Apr 21.

Kanne, S.M. and Mazurek, M.O. (2011) Aggression in children and adolescents with ASD: Prevalence and risk factors. J Autism Dev Disord. 41(7):926-937.

Kern, J.K., Geier, D.A., Adams, J.B., et al. (2013) Autism severity and muscle strength: A correlation analysis. Res Autism Spec Disor. Jul–Sept;1011–1015.

Khandaker, G.M., Zammit, S., Lewis, G., et al. (2014) A population-based study of atopic disorders and inflammatory markers in childhood before psychotic experiences in adolescence. Schizophr Res. 152(1):139-45.

Kim, J.W., Choi, C.S., Kim, K.C., et al. (2013) Gastrointestinal tract abnormalities induced by prenatal valproic acid exposure in rat offspring. Toxicol Res. 29(3):173-9.

Kipnis, J., Cohen, H., Cardon, M., et al. (2004) T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: implications for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions. Proc Natl Acad Sci U S A. 101:(21):8180-8185.

Kitajima, J., Inoue, H., Ohga, S., et al. (2012) Differential transmission and postnatal outcomes in triplets with intrauterine cytomegalovirus infection. Pediatr Dev Pathol. Mar-Apr;15(2):151-5.

Klaiman, C., Huffman, L., Masaki, L., et al. (2013) Tetrahydrobiopterin as a treatment for autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled trial. J Child Adolesc Psychopharmacol. Jun;23(5):320-8.

Klein, G.L., Ziering, R.W., Girsh, L.S., et al. (1985) The allergic irritability syndrome: four case reports and a position statement from the Neuroallergy Committee of the American College of Allergy. Ann Allerg. 55(1):22.

Kohane, I.S., McMurry, A., Weber, G., et al. (2012) The Co-Morbidity Burden of Children and Young Adults with Autism Spectrum Disorders. PloS One. 7(4):e33224.

Kohman, R.A., Hash-Converse, J.M. and Kusnecov, A.W. (2009) Effect of Systemic Challenge with Bacterial Toxins on Behaviors Relevant to Mood, Anxiety and Cognition. In Siegel, A. and Zalcman S, eds.: The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders. 183-208.

Kraneveld, A.D., de Heije, C.G., van Heesch, F., et al. (2014) The neuro-immune axis: prospect for novel treatments for mental disorders. Basic Clin Pharmacol Toxicol. Jan;114(1):128-36.

Kushak, R.I., Lauwers, G.Y., Winter, H.S., et al. (2011) Intestinal disaccharidase activity in patients with autism. Effect of age, gender, and intestinal inflammation. Autism. 15(3):285-294.

Kushki, A., Drumm, E., Pla Mobarak, M., et al. (2013) Investigating the autonomic nervous system response to anxiety in children with autism spectrum disorders. PLoS One. 8(4):e59730.

Lajonchere, C., Jones, N., Coury, D.L., et al. (2012) 'Leadership in Health Care, Research, and Quality Improvement for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: Autism Treatment Network and Autism Intervention Research Network on Physical Health'. Pediatrics. Vol. 130 No. Supplement 2. November 1.

Lake, C.R., Ziegler, M.G. and Murphy, D.L. (1977) Increased norepinephrine levels and decreased dopamine-beta-hydroxylase activity in primary autism. Arch Gen Psychiatry. May;34(5):553-6.

Lasselin, J. & Capuron, L. (2014) Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: relevance for behavioral symptoms. Neuroimmunomod. 21(2-3):95-101.

Lau, N.M., Green, P.H., Taylor, A.K., et al. (2013) Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. PLoS One. 8(6):e66155.

Lavelle, T.A., Weinstein, M.C., Newhouse, J.P., et al. (2104) Economic Burden of Childhood Autism Spectrum Disorder. Pediatrics.2013-0763.

Lea, C.L., Sauven, N. and Thorpe, M.P.B. (2012) Explaining the Unexplained: How Far to Investigate Symptoms in Learning Disabled Patients?. Arch Dis Child. 97. A137.

Lee, J.Y., Huerta, P.T., Zhang, J., et al. (2009) Neurotoxic autoantibodies mediate congenital cortical impairment of offspring in maternal lupus. Nat Med. Jan;15(1):91-6.

Legido, A., Jethva, R. and Goldenthal, M.J. (2013) Mitochondrial dysfunction in autism. Semin Pediatr Neurol. 20(3):163-75.

Lewine, J.D., Andrews, R., Chez, M., et al. (1999) Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. Pediatrics. 104(3):405-418.

Li, X., Chauhan, A., Sheikh, A.M., et al. (2009) Elevated immune response in the brain of autistic patients. J Neuroimmunol. 207:(1):111-116.

Libbey, J.E., Sweeten, T.L., McMahon, W.M., et al. (2005) Autistic disorder and viral infections. J Neurovirol. 11:1-10.

Liezmann, C., Klapp, B. and Peters, E. (2011) Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic persepective. Dermat-endocrinol. 3(1):37-40.

Lin, J.J., Siddarth, P., Riley, J.D., et al. (2013) Neurobehavioral comorbidities of pediatric epilepsies are linked to thalamic structural abnormalities. Epilepsia. Dec;54(12):2116-24.

Liptak, G.S., Stuart, T. and Auinger, P. (2006) Health care utilization and expenditures for children with autism: data from U.S. national samples. J Autism Dev Disord. Oct;36(7):871-9.

Liu, L., Sabo, A., Neale, B.M. (2013) Analysis of rare, exonic variation amongst subjects with autism spectrum disorders and population controls. PLoS Genet. Apr;9(4):e1003443.

Ludvigsson, J.F., Reichenberg, A., Hultman, C.M., et al. (2013) A nationwide study of the association between celiac disease and the risk of autistic spectrum disorders. JAMA Psychiatry. 70(11):1224-30.

Lv, Y.T., Zhang, Y., Liu, M., et al. (2013) Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. J Translat Med. 11:196

Macdonald, M., Lord, C. and Ulrich, D.A. (2014) Motor skills and calibrated autism severity in young children with autism spectrum disorder. Adapt Phys Activ Q. Apr;31(2):95-105.

McDougle, C.J. and Carlezon, W.A. (2013) Neuroinflammation and Autism: Toward Mechanisms and Treatments. Neuropsychopharm. 38(1):241-242.

McElhanon, B.O., McCracken, C., Karpen, S., et al. (2014) Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. Pediatrics. Apr 28.

MacFabe, D.F., Cain, N.E., Boon, F., et al. (2011) Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. Behav Brain Res. 217:(1):47-54.

Mankoski, R.E., Collins, M., Ndosi, N.K., et al. (2006) Etiologies of autism in a case-series from Tanzania. J Autism Dev Disord. Nov;36(8):1039-51.

Markowitz, P.I. (1983) Autism in a child with congenital cytomegalovirus infection. J Autism Dev Disord. Sep;13(3):249-53.

Marler, S., Sanders, K.B. and Veenstra-Vanderweele J. (2014) N-Acetylcysteine as Treatment for Self-Injurious Behavior in a Child with Autism. J Child Adolesc Psychopharmacol. May 9.

Comorbilidades médicas en los trastornos del espectro autista

Gillberg, C. (1986) Onset at age 14 of a typical autistic syndrome. A case report of a girl with herpes simplex encephalitis. J Autism Dev Disord. Sep;16(3):369-75.

Gillberg, C., Billstedt, E., Sundh, V., et al. (2010) Mortality in autism: a prospective longitudinal community-based study. J Autism Dev Disord. 40(3):352-357.

Ginsberg, M.R., Rubin, R.A., Falcone, T., et al. (2012) Brain transcriptional and epigenetic associations with autism. PLoS One. 7(9):e44736.

Goehler, L.E., Gaykema, R., Opitz, N., et al. (2005) Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: Early responses to intestinal infection with Campylobacter jejuni. Brain Behav Immun. 19(4):334-344.

Goehler, L.E. and Gaykema, R.P. (2009) Neural pathways mediating behavioral changes associated with immunological challenge. In: Siegel, A. and Zalcman, S. eds. The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders. 35-58.

Goh, S., Dong, Z., Zhang, Y., et al. (2014) Mitochondrial Dysfunction as a Neurobiological Subtype of Autism Spectrum Disorder: Evidence From Brain Imaging. JAMA Psychiatry. Apr 9.

Goin-Kochel R., Esler, A.N., Kanne, S., et al. (2014) Developmental regression among children with autism spectrum disorder: Onset, duration, and effects on functional outcomes. Res Autism Spec Disord. 8:890-898.

Goldson, E., & Bauman, M. (2007) Medical health assessment and treatment issues in autism. In R. L. Gabriels & D. E. Hill (Eds.), Growing up with autism: Working with school aged children. New York, NY: Guilford.

Gonzalez-Toro, M.C., Jadraque-Rodriguez, R., Sempere-Perez, A., et al. (2013) Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases. Rev Neurol. Dec 1;57(11):504-8. Spanish.

Goodwin, R.D., Galea, S., Perzanowski, M., et al. (2012) Impact of allergy treatment on the association between allergies and mood and anxiety in a population sample. Clin Exp Allergy. 42(12):1765-71.

Gorrindo, P., Williams, K.C., Lee, E.B., et al. (2012) Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. Autism Res. 5(2):101-8.

Grigorenko, E.L., Han, S.S., Yrigollen, C.M., et al. (2008) Macrophage migration inhibitory factor and autism spectrum disorders. Pediatrics. Aug;122(2):e438-45.

Gu F., Chauhan, V., Kaur, R.A., Kalb, L.G., et al. (2013) Anxiety, Sensory Over-Responsivity, and Gastrointestinal Problems in Children with Autism Spectrum Disorders. J Abn Child Psych. Aug 1:1-12.

Meldrum, S.J., D'Vaz, N., Dunstan, J.A., et al. (2012) Allergic disease in the first year of life is associated with differences in subsequent neurodevelopment and behavior. Early Hum Dev. Jul;88(7):567-73.

Meszaros, Z.S., Perl, A. and Faraone, S.V. (2012) Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. J Clin Psychiatry. Jul;73(7):993-1001.

Meyer, U. (2014) Prenatal poly(i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. Biol Psychiatry. Feb 15;75(4):307-15.

Millman, M., Campbell, M., Wright, K., et al. (1976) Allergy and learning disabilities in children. Ann Allerg. 36: 149-160.

Millward, C., Ferriter, M., Calver, S.J., et al. (2008) Gluten-and casein-free diets for autistic spectrum disorder. Coch Lib. 6;(2):CD003498.

Ming, X., Julu, P.O., Brimacombe, M., et al. (2005) Reduced cardiac parasympathetic activity in children with autism. Brain Dev. 27:(7):509-516.

Ming, X., Gordon, E., Kang, N., et al. (2008) Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. Brain Dev. Aug;30(7):454-60.

Ming, X., Stein, T.P., Barnes, V., et al. (2012) Metabolic perturbation in autism spectrum disorders: A metabolomics study. J Proteome Res. 11:(12):5856-5862.

Molloy, C.A., Morrow, A.L., Meinzen-Derr, J., et al. (2006) Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. J Neuroimmunol. 172(1):198-205.

Moretti, M.D., Sahoo, T. and Hyland, K. (2005) Cerebral folate deficiency with developmental delay, autism, and response to folinic acid. Neurology. March 22,vol.64.no.6.1088-1090

Morgan, J.T., Chana, G., Abramson, I., et al. (2012) Abnormal microglial-neuronal spatial organization in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. Brain Res. May 25;1456:72-81.

Moss, H.A., Brouwers, P., Walters, P. L., et al. (1994). The development of a Q-sort behavioral rating procedure for pediatric HIV patients. J Ped Psych. Feb.Vol 19,1:27-46

Mostafa, G.A., Hamza, R.T. and El-Shahawi, H.H. (2008) Allergic manifestations in autistic children: Relation to disease severity. J of Ped Neurol. 6, pp. 115–123.

Mostafa, G.A. and Al-Ayadhi, L.Y. (2012) The relationship between the increased frequency of serum antineuronal antibodies and the severity of autism in children. Eur J Paed Neurology. 16(5):464-8.

Mostafa, G.A. and Al-Ayadhi, L.Y. (2013) The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children. J Neuroimmunol. Aug 15;261(1-2):77-81.

Mostafa, G.A., El-Sherif, D.F and Al-Ayadhi, L.Y. (2014) Systemic auto-antibodies in children with autism. J Neuroimmunol. Apr 26.

Mouridsen, S.E., Rich, B. and Isager, T. (2011) A longitudinal study of epilepsy and other central nervous system diseases in individuals with and without a history of infantile autism. Brain Dev. 33: (5): 361-366.

Mukaddes, N.M., Tutkunkardaş, M.D., Sari, T.O., et al. (2014) Characteristics of children who lost the diagnosis of autism: A sample from Istanbul, Turkey. Aut Res Treat. Article ID 472120.

Munoz-Yunta, J., Ortiz, T., Palau-Baduell, M., et al. (2008) Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. Clin Neurophysiol. 119: (3):626-634.

Muratore, C.R., Hodgson, N.W., Trivedi, M.S., et al. (2013) Age-dependent decrease and alternative splicing of methionine synthase mRNA in human cerebral cortex and an accelerated decrease in autism. PLoS One. 8(2):e56927.

Murphy, J.V., Wheless, J.W. and Schmoll, C.M. (2000) Left vagal nerve stimulation in six patients with hypothalamic hamartomas. Pediatr Neurol. Aug;23(2):167-8.

Myint, A.M., Schwarz, M.J., Steinbusch, H.W., et al. (2009) Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. Metab Brain Disease. 24:(1):55-68.

Medical Comorbidities in Autism Spectrum Disorders

Nader, R., Oberlander, T.F., Chambers, C.T., et al. (2004) Expression of pain in children with autism. *Clin J Pain.* Mar-Apr;20(2):88-97.

Naik, U.S., Gangadharan, C., Abbagani, K., et al. (2011) A study of nuclear transcription factor-kappa B in childhood autism. *PLoS One.* 6(5):e19488.

Napoli, E., Wong, S., Hertz-Picciotto, E., et al. (2014) Deficits in Bioenergetics and Impaired Immune Response in Granulocytes From Children With Autism. *Pediatrics.* 133(5):e1405.

Narayanan, A., White, C.A., Saklayen, S., et al. (2010) Effect of Propranolol on Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorder—A Pilot Study. *Brain Imaging Behav.* 4(2):189-197.

Naviaux, J.C., Schuchbauer, M.A., Li, K., et al. (2014) Reversal of autism-like behaviors and metabolism in adult mice with single-dose antipurinergic therapy. *Transl Psychiatry.* Jun

Nicolaïdis, C., Raymaker, D., McDonald, K., et al. (2013) Comparison of Healthcare Experiences in Autistic and Non-Autistic Adults: A Cross-Sectional Online Survey Facilitated by an Academic-Community Partnership. *J Gen Intern Med.* Jun;28(6):761-9.

Nordahl, C.W., Braunschweig, D., Iosif, A.M., et al. (2013) Maternal autoantibodies are associated with abnormal brain enlargement in a subgroup of children with autism spectrum disorder. *Brain Behav Immun.* May;30:61-5.

Oliveira, G., Diogo, L., Grazina, M., et al. (2005) Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 47(3):185-189.

Olivíé H. (2012) The medical care of children with autism. *Eur J Pediatr.* May;171(5):741-9.

Ong, M.S., Kohane, I.S., Cai, T., et al. (2014) Population-Level Evidence for an Autoimmune Etiology of Epilepsy. *JAMA Neurol.* Mar 31.

Onore, C.E., Schwartzler, J.J., Careaga, M., et al. (2014) Maternal Immune Activation Leads to Activated Inflammatory Macrophages in Offspring. *Brain Behav Immun.* Feb 21.

Orinstein, A.J., Helt, M., Troyb, E., et al. (2014) Intervention for optimal outcome in children and adolescents with a history of autism. *J Dev Behav Pediatr.* 2014 May;35(4):247-56.

Ozonoff, S. (2013) Editorial: Recovery from autism spectrum disorder (ASD) and the science of hope. *J Child Psychol Psychiatry.* 54(2).

Palmieri, L. and Persico, A.M. (2010) Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: Cause or effect? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics.* 1797(6):1130-1137.

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

Parracho, H.M., Bingham, M.O., Gibson, G.R., et al. (2005) Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* Oct;54(Pt 10):987-91.

Patriquin, M.A., Scarpa, A., Friedman, B.H., et al. (2011) Respiratory sinus arrhythmia: A marker for positive social functioning and receptive language skills in children with autism spectrum disorders. *Dev Psychobiol.* 55(2):101-12.

Patterson, P. (2012) Infectious Behavior: Brain-immune Connections in Autism, Schizophrenia, and Depression. MIT Press.

Pedersen, L., Parlar, S., Kvist, K., et al. (2013) Data mining the ScanBrit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: Behavioral and psychometric measures of dietary response. *Nutr Neurosci.* Sep 7.

Pellicano, E. (2012) Do autistic symptoms persist across time? Evidence of substantial change in symptomatology over a 3-year period in cognitively able children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil.* 117(2):156-166.

Perkins, E.A. and Berkman, K.A. (2012) Into the unknown: aging with autism spectrum disorders. *Am J Intellect Dev Disabil.* 117(6):478-96.

Persico, A.M. and Napolioni, V. (2013) Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol Teratol.* Mar-Apr;36:82-90.

Peters, B., Williams, K.C., Gorrindo, P., et al. (2013) Rigid-Compulsive Behaviors are Associated with Mixed Bowel Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* Nov 29.

Peters, S.L., Biesiekierski, J.R., Yelland, G.W., et al. (2014) Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity - an exploratory randomised clinical study. *Aliment Pharmacol Ther.* Apr 1.

Pickett, J., Xiu, E., Tuchman, R., et al. (2011) Mortality in individuals with autism, with and without epilepsy. *J Child Neurol.* 26(8):932-9

Pinto, D., Pagnamenta, A.T., Klei, L., et al. (2010) Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature.* 466(7304):368-372.

Piras, I.S., Haapanen, L., Napolioni, V., et al. (2014) Anti-brain antibodies are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav Immun.* May;38:91-9.

Plioplys, A.V. (1998) Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism. *J Child Neurol.* Feb;13(2):79-82.

Price, C.E., Rona, R.J. and Chinn, S. (1990) Associations of excessive irritability with common illnesses and food intolerance. *Paed Perinat Epidem.* 4(2):156-160.

Quek, L.H., Sofronoff, K., Sheffield, J., et al. (2012) Co-Occurring Anger in Young

People With Asperger’s Syndrome. *J Clin Psych.* 68(10):1142-8.

Ouellette-Kuntz, H., Coo, H., Lam, M., et al. (2014) The changing prevalence of autism in three regions of Canada. *J Autism Dev Disord.* Jan;44(1):120-36.

Ramaekers, V.T., Sequeira, J.M., Blau, N., et al. (2008) A milk-free diet downregulates folate receptor autoimmunity in cerebral folate deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol.* May;50(5):346-52.

Rameakers, V.T. and Quadros, E.V. (2010) Folate receptor autoimmunity in cerebral folate deficiency. In: Dale, R.C. and Vincent, A. eds. Inflammatory and Autoimmune Disorders of the Nervous System in Children. Mac Keith Press.

Ramaekers, V., Sequeira, J.M. and Quadros, E.V. (2012) Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes. *Clin Chem Lab Med.* Dec 20:1-15.

Ramirez, P.L., Barnhill, K., Gutierrez, A., et al. (2013) Case Report: Improvements in Behavioral Symptoms following Antibiotic Therapy in a 14-Year-Old Male with Autism. *Case Reports in Psychiatry.* Vol 2013, Article ID 239034.

Ratey, J.J., Bemporad, J., Sorgi, P., et al. (1987) Brief report: open trial effects of beta-blockers on speech and social behaviors in 8 autistic adults. *J Autism Dev Disord.* 17(3): 439-446.

Rodrigues, D.H., Rocha, N.P., Sousa, L.F., et al. (2008) Changes in adipokine levels in autism spectrum disorders. *Neuropsychobiology.* 69(1):6-10.

Rose, S., Melnyk, S., Pavliv, O., et al. (2012) Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Transl Psychiatry.* 2(7):e134.

Rose, S., Frye, R.E., Slattery, J., et al. (2014) Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autism lymphoblastoid cell lines in a well-matched case control cohort. *PLoS One.* 9(1):e85436.

Rossignol, D.A. and Frye, R. (2011) Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 17(3): 90-314.

Rossignol, D.A. and Frye, R.E. (2014) Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Front Physiol.* 22 April.

Rossignol, D.A., Genuis, S.J. and Frye, R.E. (2014b) Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry.* Feb 11;4:e360.

Sakamoto, A., Moriuchi, H., Matsuzaki, J., et al. (2014) Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain Dev.* Apr 22.

Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., et al. (2014) The Familial Risk of Autism. *JAMA.* 311(17):1770-1777.

Sandler, R.H., Finegold, S.M., Bolte, E.R., et al. (2000) Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol.* 15(7):429-435.

Sankar, R., Mazarati, A., Washington, J., et al. (2014) Viral Infections During Pregnancy: A Risk Factor for the Development of Concurrent Autism and Epilepsy in the Offspring. *Neurology.* April 8, vol. 82. 10.Supplement S60.004.

Sapone, A., Bai, J.C., Ciacci, C., et al. (2012) Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* Feb 7;10:13.

Saxena, V., Ramdas, S., Ochoa, C.R., et al. (2012) Structural, Genetic, and Functional Signatures of Disordered Neuro-Immunological Development in Autism Spectrum Disorder. *PLoS one.* 7(12):e48835.

Scaccianoce, S., Lombardo, K., Nicolai, R., et al. (2000) Studies on the involvement of histamine in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation induced by nerve growth factor. *Life Sci.* 67(26):3143-3152.

Schieve, L.A., Gonzalez, V., Boulet, S.L., et al. (2012) Concurrent medical conditions and health care use and needs among children with learning and behavioral developmental disabilities, National Health Interview Survey, 2006–2010. *Res Dev Dis.* 33(2):467-476.

Schurman, J.V., Friesen, C.A., Dai, H., et al. (2012) Sleep problems and functional disability in children with functional gastrointestinal disorders: An examination of the potential mediating effects of physical and emotional symptoms. *BMC gastroenterology.* 12(1):142.

Scott, O., Richer, L., Forbes, K., et al. (2013) Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis: An Unusual Cause of Autistic Regression in a Toddler. *J Child Neurol.* Oct 3.

Sharkey, K.A. and Kroese, A. (2000) Consequences of intestinal inflammation on the enteric nervous system: neuronal activation induced by inflammatory mediators. *The Anatomical Record.* 262(1):79-90.

Sharma, A., Gokulchandran, N., Chopra, G., et al. (2012) Administration of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in children with incurable neurological disorders and injury is safe and improves their quality of life. *Cell transplantation.* 21(Supplement 1):S79-S90.

Shavelle, R.M., Strauss, D.J. and Pickett, J. (2001) Causes of death in autism. *J Autism Dev Disord.* 31(6):569-576.

Shibata, A., Hitomia, Y., Kambayashia, Y., et al. (2013) Epidemiological study on the involvements of environmental factors and allergy in child mental health using the Autism Screening Questionnaire. *Res Autism Spec Disord.* Vol.7;1,Jan;132–140.

Shyu, C.-S., Lin, H.-K., Lin, C.-H., et al. (2012) Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with pediatric allergic disorders: A nationwide, population-based study. *J Microbiol Immunol Infect.* 43(3):237-242.

Siegel, A. and Zalcman, S.S. (2008) The neuroimmunological basis of behavior and

mental disorders. Springer. ISBN-10: 0387848509.

Smith, M.D., Graveline, P.J. and Smith, J.B. (2012) Autism and Obstacles to Medical Diagnosis and Treatment. *Focus Autism Other Dev Disabl.* 27:189-195.

Spilioti, M., Evangeliou, A., Tramma, D. et al. (2013) Evidence for Treatable Inborn Errors of Metabolism in a Cohort of 187 Greek Patients with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Frontiers in Human Neuroscience.* Vol. 7.

Spratt, E.G., Nicholas, J.S., Brady, K.T., et al. (2012) Enhanced cortisol response to stress in children in autism. *J Autism Dev Disord.* Jan;42(1):75-81.

Stubbs, E.G., Budden, S.S., Burger, D.R., et al. (1980) Transfer factor immunotherapy of an autistic child with congenital cytomegalovirus. *J Autism Dev Disord.* 1980 Dec;10(4):451-8.

Sukhodolsky, D.G., Scahill, L., Gadow, K.D., et al. (2008) Parent-rated anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders: Frequency and association with core autism symptoms and cognitive functioning. *J Abnorm Child Psychol.* 36(1):117-128.

Suleiman, J., Brilot, F., Lang, B., et al. (2013) Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia.* Jun;54(6):1036-45.

Suzuki, K., Matsuzaki, H., Iwata, K., et al. (2011) Plasma cytokine profiles in subjects with high-functioning autism spectrum disorders. *PLoS one.* 6(5):e20470.

Suzuki, K., Sugihara, G., Ouchi, Y., et al. (2013) Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.* Jan;70(1):49-58.

Sweeten, T.L., Bowyer, S.L., Posey, D.J., et al. (2003) Increased prevalence of familial autoimmunity in probands with pervasive developmental disorders. *Pediatrics.* 112(5):e420.

Sweeten, T.L., Posey, D.J. and McDougle, C.J. (2014) Brief report: autistic disorder in three children with cytomegalovirus infection. *J Autism Dev Disord.* Oct;34(5):583-6.

Tang, G., Gutierrez Rios, P., Kuo, S.H., et al. (2013) Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain. *Neurobiol Dis.* Jun;54:349-61.

Tepper, V.J., Farley, J.J., Rothman, I.I., et al. (1998). Neurodevelopmental/neuro-radiologic recovery of a child infected with HIV after treatment with combination antiretroviral therapy using the HIV-specific protease inhibitor ritonavir. *Pediatrics.* 101(3):E7.

Tetreault, N.A., Hakeem, A.Y., Jiang, S., et al. (2012) Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord.* Dec;42(12):2569-84.

Theoharides, T.C. (2013) Is a subtype of autism an allergy of the brain? *Clin Ther.* 35(5):584-91.

Tonelli, L.H., Katz, M., Kovacsics, C.E., et al. (2009) Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents. *Brain Behav Immun.* Aug;23(6):784-93.

Torrente, F., Anthony, A., Heuschkel, R.B. et al. (2004) Focal-enhanced gastritis in regressive autism with features distinct from Crohn’s and Helicobacter pylori gastritis. *Am J Gastroenterol.*:99 :598– 605.

Tracy, J.M. and Wallace, R. (2001) Presentations of physical illness in people with developmental disability: the example of gastro-oesophageal reflux. *Med J Aust.* Jul 16;175(2):109-11.

Treating Autism Survey (2014) Treating Autism. Available through mail@treatingautism.co.uk

Tregnago, M.K. and Cheak-Zamora N.C. (2012) Systematic review of disparities in health care for individuals with autism spectrum disorders in the United States. *Res Autism Spectrum Dis.* Vol 6;3.July–Sept,1023–1031.

Tsai, P.H., Chen, M.H., Su, T.P., et al. (2014) Increased risk of autism spectrum disorder among early life asthma patients: An 8-year nationwide population-based prospective study. *Res Autism Spectrum Dis.* 8:4;381–386.

Tudor, M.E., Walsh, C.E., Mulder, E.C., et al. (2014) Pain as a predictor of sleep problems in youth with autism spectrum disorders. *Autism.* Feb 4.

Tyler, C.V., Schramm, S.C., Karafa, M., et al. (2011) Chronic disease risks in young adults with autism spectrum disorder: forewarned is forearmed. *Am J Intellect Dev,* 116(5):371-380.

Vargas, D.L., Nascimbene, C., Krishnan, C., et al. (2005) Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann.Neurol.* 57(1):67-81.

Venkat, A., Jauch, E., Russell, W.S., et al. (2012) Care of the patient with an autism spectrum disorder by the general physician. *Postgrad Med J.* Aug;88(1042):472-81.

Vincent, A., Irani, S.R. and Lang, B. (2010) The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol.* Apr;23(2):144-50.

Vinet, E., Scott, S. and Pineau, C.A. (2013) Increased Risk Of Autism Spectrum Disorders In Children Born To Women With SLE: Preliminary Data From The O S L E R Cohort. *ACR Annual Meeting.* Abstract Number: 2831.

Viscidi, E.W., Triche, E.W., Pescosolido, M.F., et al. (2013) Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One.* Jul 4;8(7):e67797.

Walker, S.J., Fortunato, J., Gonzalez, L.G. et al. (2013) Identification of unique gene expression profile in autism with regressive autism spectrum disorder (ASD) and ileocolitis. *PLoS One.* 2013;8(3):e8058.

Comorbilidades médicas en los trastornos del espectro autista

Walker, C.K., Anderson, K.W., Milano, K.M., et al. (2013b) Trophoblast inclusions are significantly increased in the placentas of children in families at risk for autism. *Biol Psychiatry.* Aug 1;74(3):204-11.

Wang, K., Zhang, H., Ma, D., et al. (2009) Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature.* 459(7246):528-533.

Wang, L.W., Tancredi, D.J. and Thomas, D.W. (2011) The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. *J Develop Behav Ped.* 32(5):351-360.

Wang, L., Christophersen, C.T., Sorich, M.J., et al. (2012) Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig Dis Sci.* Aug;57(8):2096-102.

Wang, L., Christophersen, C.T., Sorich, M.J., et al. (2013) Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 4(1):42.

Wei, H., Zou, H., Sheikh, A.M., et al. (2011) IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation.* 8(1):52.

Weiss, L.A., Arking, D.E., Daly, M.J., et al. (2009) A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature.* 461(7265):802-808.

Weissman, J.R., Kelley, R.I., Bauman, M.L., et al. (2008) Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis. *PLoS One.* 3(11):e3815.

Whitehouse, A.J. and Stanley, F.J. (2013) Is autism one or multiple disorders? *Med J Aust.* 198(6):302-3.

Whiteley, P., Haracopos, D., Knivsberg, A.M., et al. (2010) The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci.* 13(2):87-100.

Whiteley, P., Shattock, P., Knivsberg, A.-M., et al. (2013) Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci.* Jan 4;6:344.

Whiteley, P., Earden, M. and Robinson, E. (2014) Autism: Exploring the Benefits of a Gluten- and Casein-Free Diet: A practical guide for families and professionals. Routledge, Oxford UK.

Willette, A.A., Lubach, G.R., Knickmeyer, R.C., et al. (2011) Brain enlargement and increased behavioral and cytokine reactivity in infant monkeys following acute prenatal endotoxemia. *Behav Brain Res.* 219(1):108-115.

Williams, B.L., Hornig, M., Buie, T., et al. (2011) Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One.* 6(9):e24585.

Williams, B.L., Hornig, M., Parekh, T., et al. (2012) Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *MBio.* 3(1).

Wolters, P.L., Brouwers, P., Moss, H.A., et al. (1994) Adaptive behavior of children with symptomatic HIV infection before and after zidovudine therapy. *J Pediatr Psychol.* Feb;19(1):47-61.

Wong, C.C., Meaburn, E.L., Ronald, A., et al. (2014) Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioral traits. *Mol Psychiatry.* Apr;19(4):495-503.

Woollfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., et al. (2012) A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder–epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol.* 54(4):306-312

Xu, G., Jing, J., Bowers, K. et al. (2013) Maternal Diabetes and the Risk of Autism Spectrum Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord.* Sep 22.

Yap, I.K., Angley, M., Veselkov, K.A., et al. (2010) Urinary metabolic phenotyping differentiates children with autism from their unaffected siblings and age-matched controls. *J Proteome Res.* 9(6):2996-3004.

Yee, J.R. and Prendergast, B.J. (2011) Endotoxin elicits ambivalent social behaviors. *Psychoneuroendocrinology.* 37(7):1101-5.

Yorbik, O., Kurt, I., Haşimi, A., et al. (2010) Chromium, cadmium, and lead levels in urine of children with autism and typically developing controls. *Biol Trace Elem Res.* Jun;135(1-3):10-5.

Young, A.M., Campbell, E., Lynch, S., et al. (2011) Aberrant NF-kappaB expression in autism spectrum condition: a mechanism for neuroinflammation. *Frontier Psych.* 2:27.

Zahorodny, W., Shenouda, J., Howell, S., et al. (2012) Increasing autism prevalence in metropolitan New Jersey. *Autism.* Dec 17.

Zamzow, R.M., Christ, S.E., Saklayen, S.S., et al. (2014) Effect of propranolol on facial scanning in autism spectrum disorder: A preliminary investigation. *J Clin Exp Neuropsychol.* May;36(4):431-45.

Zerbo, O., Qian, Y. and Yoshida, C. (2013) Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* Dec 24.

Zhu, L., Wang, X., Li, X.L., et al. (2014) Epigenetic dysregulation of SHANK3 in brain tissues from individuals with autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet.* Mar 15;23(6):1563-78.

Ziats, M.N. and Rennert, O.M. (2011) Expression profiling of autism candidate genes during human brain development implicates central immune signaling pathways. *PLoS One.* 6(9):e24691.

“Los proveedores de atención han de estar conscientes de que los comportamientos problemáticos de los pacientes con trastornos del espectro autista podrían ser el síntoma principal o único de la condición médica subyacente.”

Buie y otros, 2010 ‘Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos gastrointestinales en individuos con trastornos del espectro autista: Un informe de consenso.’

“Muchos individuos con trastornos del espectro autista presentan síntomas vinculados a condiciones médicas subyacentes que incluyen convulsiones, problemas del sueño, trastornos gastrointestinales, condiciones psiquiátricas, deficiencias nutricionales y condiciones metabólicas a las que si no se les prestara tratamiento podrían no solamente comprometer la salud general del individuo sino además ocasionar claros efectos en el comportamiento, desarrollo y resultados educativos de aquellos con trastornos del Espectro Autista.”

Lajonchere y otros, 2012 ‘Liderazgo en la atención de salud, investigación y superación de calidad para niños y adolescentes con trastornos del espectro autista: Austims Treatment Network [Red de Tratamiento del Autismo] y Autism Intervention Research Network on Physical Health [Red de investigación sobre la intervención del autismo en la salud física]’

“Será necesario que facultemos a los médicos de atención primaria para que estén conscientes de que ya cuentan con el conjunto de habilidades necesarias para prestarle tratamiento a los niños con autismo.... Los doctores pueden abordar estos comportamientos concurrentes decididamente para marcar una diferencia positiva.”

Darryn M. Sikora, PhD. Psicólogo Pediatra, Providence Child Center [Centro Infantil Providence]

“El autismo es lo que llamamos una enfermedad mosaica ya que cuenta con muchas facetas... un examen de su literatura revelará que el autismo no es única y exclusivamente un tipo de trastorno neuropsiquiátrico, conductual y social... sino una enfermedad sistémica, aunque los efectos más obvios son el social y el conductual; por lo tanto, la tendencia es asociarlo a éstos... A esta hora, poniendo a uso nuestra tecnología moderna, debemos tomar una pausa que nos permita observar el problema en su totalidad como un problema sistémico y averiguar cómo todas las interacciones irregulares que se desarrollen en los distintos sistemas orgánicos en el cuerpo puedan impactar el desarrollo cerebral para ofrecernos los síntomas del autismo, los que son cada vez más frecuentes.”

***Profesor Jeremy Nicholson, Cátedra de Química Biológica,
Presidente del Departamento de Cirugía y Cáncer, Imperial College Londres***

“Un cambio conductual súbito e inexplicable puede ser un signo característico de dolor o incomodidad subyacentes. El tratamiento conductual podría iniciarse cuando la posible enfermedad médica concurrente se investigue, diagnostique (o excluya) y se le preste tratamiento, pero el tratamiento conductual no deberá substituir una investigación médica.”

Buie y otros, 2010 ‘Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos gastrointestinales en individuos con trastornos del espectro autista: Un informe de consenso.’