

TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA) Y TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (TOC): NUEVO ENFOQUE DESDE EL DSM-5-TR Y SU ABORDAJE

AMAIA HERVÁS

Servicio de Salud Mental Infantil y juvenil. Hospital Universitario Mutua Terrassa
IGAIN (Instituto Global de Atención Integral del Neurodesarrollo). Universidad de Barcelona

Dirección postal: Psiquiatría Infantil y juvenil. Hospital Universitario Mutua Terrassa. Plaza del Dr Robert, 508221. Terrassa. Barcelona. España

E-mail: ahervas@mutuaterrassa.es

Resumen

Introducción: Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) y los Trastornos Obsesivos Compulsivos (TOC) pueden confundirse mutuamente pero también pueden coexistir, presentando un cuadro clínico más severo y con peor respuesta al tratamiento típico del TOC.

Objetivo: Revisamos la actualidad sobre el tema, profundizando en las características específicas de ambos trastornos, la implicación de los cambios del DSM-5-TR, su evaluación y abordaje.

Conclusiones: La comorbilidad TEA-TOC presenta atipicidades que requieren una detallada evaluación y adaptación de los tratamientos.

Palabras clave: autismo, TEA, Trastorno Obsesivo Compulsivo, TOC

implication of the changes to the DSM-5-TR, their evaluation and approach.

Conclusions: ASD-OCD comorbidity presents atypicalities that require a detailed evaluation and adapted treatments.

Key words: autism, ASD, Obsessive Compulsive Disorder, OCD

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta la reciprocidad social, la comunicación no-verbal y presenta un patrón de conductas repetitivas y estereotipadas. El TEA permanece a lo largo de la vida y en un 90% de los casos se asocia a otros problemas del neurodesarrollo / salud mental^{1,2}. Tradicionalmente los síntomas de autismo se han considerado como carentes de funcionalidad, pero información de personas con TEA indica que sus conductas estereotipadas con frecuencia tienen una función de regulación ante el estrés².

El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) por el patrón repetitivo y estereotipado de su sintomatología, se ha confundido con los síntomas estereotipados del autismo³. El DSM-5-TR ha introducido cambios en la definición del TOC que tiene una implicación directa en la comorbilidad (TEA-TOC)⁴.

Abstract

Autism Spectrum Disorders (ASD) and Obsessive Compulsive Disorder (OCD): a new approach from the DSM-5-TR and its management

Introduction: Autism Spectrum Disorders (ASD) and Obsessive Compulsive Disorders (OCD) can be confused with each other but can also occur together, presenting a more severe clinical picture with a worse response to typical OCD treatment.

Objective: We review the current situation on the topic, the specific characteristics of both disorders, the

Comparativamente con otras áreas de psicopatología asociada al autismo, el TEA -TOC ha recibido limitada atención, a pesar de su severidad e interferencia funcional, la frecuente confusión entre ambas presentaciones clínicas, su limitada respuesta terapéutica y su evolución frecuente hacia la cronicidad⁵.

Epidemiología de la asociación TEA -TOC

Los estudios de prevalencia del TEA -TOC han incluido cifras muy variadas, relacionado con selección de muestras clínicas y muestras heterogéneas por capacidad cognitiva, expresión verbal, edad y género. Estudios de metaanálisis encontraron una prevalencia del TOC entre 4.9 y 37.2% en TEA infantil y del 7-24% en adultos (1-2% población general)⁵. Menos prevalente, del 4%, en un estudio poblacional de 3 millones de habitantes⁶ y un aumento de 2 veces la probabilidad de recibir un diagnóstico de TOC posterior al TEA, y de 4 veces la probabilidad de recibir un diagnóstico de TEA posterior al TOC, en un estudio longitudinal de la misma muestra⁶. Las personas con TOC tienen 13 veces la probabilidad de recibir un diagnóstico de TEA en relación a la población general⁵. Un 29% de casos de TOC adulto recibieron posteriormente un diagnóstico de TEA, que había pasado inadvertido⁵.

TEA: conductas repetitivas y estereotipadas del autismo frecuentemente confundidas con TOC

Las dos clasificaciones internacionales, DSM-5-TR y CIE-11⁴, para un diagnóstico de TEA, deben incluir al menos, alteraciones en 2 de los 4 criterios incluidos en el patrón de conductas repetitivas y estereotipadas¹ que incluyen:

a) Aspectos repetitivos con el lenguaje, es decir, lenguaje vinculado frecuentemente a sus intereses o conductas repetitivas con el cuerpo, u objetos-juguetes tienen una función de relajación, suelen estar fuertemente ligadas a sus emociones, son parte de su vida diaria, parte de su manera de expresarse y vivir, poco conscientes de su realización, realizadas de manera inconsciente y para nada asociadas a egodistonia, ni compulsivas, en ocasiones placenteras, pero en otras ocasiones precipitadas por situaciones estresantes^{1,2}.

b) La inflexibilidad al mínimo cambio en rutina, entorno y rituales autistas, son las conductas

estereotipadas más frecuentemente confundidas con TOC, asociado a profundas alteraciones conductuales y emocionales¹. Mínimos cambios alteran su comprensión social aprendida por aspectos físicos memorísticos de lo que ven o experimentan con sus rutinas. El extremo de esta inflexibilidad es el desarrollo de rituales autistas².

c) Los intereses autistas incluyen pensamientos, imágenes, de carácter voluntario, que disfrutan, repiten y practican generalmente en solitario, sin compartirlos socialmente y diferenciados claramente de un pensamiento intrusivo, en que ellos mismos los producen, considerándolos parte de su vida y diferenciables sin mucha complicación de un pensamiento intrusivo y egodistónico del TOC^{1,2}.

d) Las alteraciones sensoriales, síntomas nucleares diagnósticos del TEA, son una frecuente fuente de ansiedad y conductas evitativas. Provocan preocupaciones constantes ante el malestar que les produce, pero para nada egodistónicas, muy sintónicas con su malestary causa de ansiedad anticipatoria^{1,2}.

Diferencial de las conductas repetitivas del TEA es mantener el orden, predictibilidad o tranquilizarse^{1,2}, más que neutralizar mediante una compulsión, una obsesión que les provoca malestar (criterio esencial de TOC en el DSM-IV y de TOC-TR en el DSM-5-TR)^{3,4}. El contenido del pensamiento provoca malestar en el TOC, pero en el autismo son los pensamientos o conductas repetitivas los que producen tranquilidad y liberación ante situaciones de cambio o estrés sensorial, entre otros^{1,2}.

Una de las diferencias fundamentales del TOC en el DSM-5-TR respecto a su predecesor DSM-IV-TR, es el reconocimiento de que las cogniciones obsesivas no solo las provoca la ansiedad, por lo que se ha eliminado de los trastornos de ansiedad y se ha incluido en un nuevo grupo de TOC-TR (TOC y trastornos relacionados)^{3,4}.

Existen, por el contrario, compulsiones o rituales propios del TEA sin asociación con el TOC^{1,4}. Por ejemplo la compulsión de lavado de manos puede ser un ritual de repetición autista o una compulsión del TOC. Con frecuencia personas con autismo verbalizan su malestar con la suciedad de sus manos, basado en una sensibilidad sensorial táctil, sin estar presente un pensamiento ansioso egodistónico de contami-

nación o enfermedad¹. En el TOC la compulsión, la base del malestar es el pensamiento intrusivo, mientras que en el TEA es el malestar sensorial, aunque la compulsión visible puede ser muy similar⁷.

TOC: Nuevos enfoques desde el DSM-5-TR. Características del TOC que se pueden confundir con el TEA

El TOC siempre ha incluido 2 síntomas nucleares esenciales, que son las obsesiones y compulsiones-rituales⁴:

Las obsesiones incluyen pensamientos, imágenes o impulsos, intrusivos, irracionales, no deseados, egodistónicos (criterio esencial hasta el DSM-5) provocando una intensa ansiedad, desagrado o malestar^{4,5,8}. El TOC-TR ha avanzado hacia un concepto más dimensional, que considera el TOC como un espectro de síntomas con diferentes intensidades, en lugar de subdivisiones estrictas basado en tipologías^{3,4}, suprimiendo las subclasificaciones según el contenido de las obsesiones-compulsiones, como es el caso del contenido agresivo, por ej. con miedo de dañarse a sí mismo u a otras personas, de contaminación, por ej. con miedo a caer enfermo mediante gérmenes o suciedad o imágenes sexuales vividas con mucha ansiedad⁸⁻¹⁰.

Las compulsiones son una respuesta a las obsesiones, actos ritualizados, repetitivos para aliviar la ansiedad o malestar provocada por las obsesiones. Incluyen conductas repetidas de lavarse las manos, confirmar varias veces que se ha cerrado la luz, o decir repetitivamente un número de la suerte para que no ocurra nada malo. Existe esta discrepancia entre el convencimiento de que sus obsesiones son irracionales y la necesidad compulsiva de hacer los rituales para prevenir el daño^{4,5}. En el TOC-TR del DSM-5-TR aunque en $\frac{3}{4}$ partes de los casos las obsesiones tienen una base de ansiedad y las compulsiones se dirigen a neutralizar esta ansiedad, se amplía el concepto incluyendo compulsiones relacionadas con impulsividad y descontrol^{3,4}. Dentro de este grupo está la tricotilomanía, claramente relacionada con impulsividad, y las compulsiones del TOC con dificultades de control inhibitorio: saben que sus preocupaciones son irracionales pero no pueden controlarse^{3,4}.

En el TOC, con la egodistonía, se sienten culpables por no poder controlarse y aunque quieran parar sus compulsiones, deben hacerlas⁵. El DSM-5-TR ha suprimido la ego distonía como un síntoma esencial del TOC-TR, ya que en un 4% de los casos de TOC, dudan o están convencidos de que estos pensamientos intrusivos, muchas veces bizarros, no son producto de su pensamiento, son reales, dudando de su irracionalidad, con características pseudodelirantes vinculadas a un peor pronóstico^{4,5}. El DSM-5-TR incluye especificaciones: con introspección buena o aceptable, con poca introspección y con ausencia de introspección/creencias delirantes (pacientes obsesivos que se asemejan a la psicosis y que incluye también la comorbilidad con TEA)⁴. El DSM-5-TR, reconoce expresamente la comorbilidad del TOC con trastornos por tics (un 20-30% de los casos).

Dentro del TOC-TR del DSM-5-TR se ha incluido un grupo nuevo de trastornos (un espectro obsesivo): (a) TOC; (b) trastorno dismórfico corporal (TDC) (anteriormente en trastornos somatomorfos); (c) tricotilomanía (en DSM-IV en los trastornos por control en los impulsos); (d) trastorno por excoriación (nuevo trastorno); (e) trastorno por acumulación (nuevo trastorno); (f) TOC y trastornos relacionados inducidos por enfermedad médica, por sustancias o no especificados³. También ha especificado la relevancia de considerar el TOC en base a la edad de inicio: un grupo de inicio juvenil (en torno a los 10 años) y otro que se inicia en la edad adulta (en torno a los 20 años). El TOC de inicio más precoz, es más frecuente en varones, más familiar, con una mayor duración y gravedad de la enfermedad, mayor asociación con tics-Tourette, y con otros trastornos del espectro obsesivo^{4,5}. La comorbilidad TEA - TOC está incluida en este TOC de inicio precoz, pero la comorbilidad con TOC puede aparecer de manera tardía, en la adolescencia o edad adulta⁷⁻⁹.

TEA y TOC: Características, atipicidades y complejidad de la comorbilidad

Los cambios del DSM-5-TR, relajando criterios diagnósticos del TOC, probablemente se asocie a un aumento diagnóstico de la comorbilidad TEA - TOC⁴. Incluye:

- Comorbilidad típica TEA -TOC, similar a la presentación del TOC sin TEA. Pensamiento, imagen intrusiva, irracional, egodistónica que genera ansiedad, precipitando compulsiones incontrolables. En estos casos, el contenido de sus obsesiones y compulsiones son similares al TOC sin TEA, pensamientos intrusivos de violencia, sexualidad o contaminación. La egodistonia les protege en la interpretación de las obsesiones y por lo general responden mejor al tratamiento que en otros casos de TEA-TOC⁷

- Mas frecuente es la atipicidad en la presentación clínica TEA-TOC, atipicidades incluidas en el TOC-TR⁴

a) Disminución o ausencia de introspección, ego distonía: la falta de comprensión de las obsesiones, de su irracionalidad, de que vienen de su pensamiento, que no son verdad, van asociadas a un importante malestar, alteración y enorme sufrimiento. Causa frecuente de gran severidad. No pueden luchar contra sus compulsiones porque están convencidos de ellas. Ideas o intenciones suicidas para terminar con su malestar, son frecuentes^{7,9}.

b) El autismo cambia la presentación del TOC: *la falta de empatía* o comprensión de como funciona la mente de otras personas, puede hacerles pensar que sus pensamientos intrusivos de sexo o agresividad puedan ser leídos o descifrados entre la gente, desarrollando compulsiones de comprobación para que nadie les oiga sus pensamientos, similar a lo que el DSM-5-TR describe como TOC psicótico⁴.

La *alexitimia*, presente en un 50% de las personas autistas, supone dificultades de identificar y expresar emociones². Emociones negativas pueden provocarles importante malestar, desarrollando rituales, como por ejemplo quedarse catatónico, inmóvil durante horas hasta que este malestar emocional no correctamente identificado se les pasa (semejante a las compulsiones *just right*)

Su *perfeccionismo* puede hacerles concentrarse en ellos mismos, sus pecas, arrugas etc. o bien pueden desarrollar obsesiones bizarras hacia su propio sudor, con compulsiones de lavado con todo lo que tocan, sin ego distonía, sin ningún convencimiento de que sea irracional^{7,8}.

Las *alteraciones sensoriales* auditivas, táctiles entre otras, pueden provocar cuadros anticipa-

torios de ansiedad, especialmente cuando no reconocen el foco de su malestar, con rituales complejos de comprobación o evitación.

Los *rituales verbales* son frecuentes en TEA-TOC, difíciles de identificar porque ni ellos ni sus padres, recipientes frecuentes de compulsiones, las identifican, manteniendo las obsesiones².

La falta de comprensión social o empatía, las dificultades de identificación de sus emociones, percepciones, las alteraciones sensoriales y la intolerancia al cambio o el excesivo perfeccionismo y rigidez, representan síntomas de autismo que pueden precipitar pensamientos altamente distorsionadores, con el convencimiento de que estos pensamientos son reales y tienen que hacer las compulsiones para que no ocurran, semejando pensamientos delirantes o TOC psicótico⁴.

Aunque sus obsesiones-compulsiones en las primeras fases suelen estar asociadas a gran malestar, la falta de respuesta al tratamiento y cronicidad implica que se acostumbren a ellas, con menor o ausente malestar⁹.

c) Los mismos síntomas de autismo refuerzan las compulsiones del TOC: compulsiones con ruido, movimiento o ver algo simétrico, o tocando algo, contienen refuerzo sensorial auditivo, visual, táctil, o bien rituales que provocan evitación sensorial o social. Primordial es identificar y tratar estos síntomas autistas mantenedores de las compulsiones⁵.

d) *Asociación con otras comorbilidades*, siendo los más frecuentes síntomas de inatención, impulsividad, hiperactividad o TDAH, problemas de conducta, ansiedad social, de separación, trastornos alimentarios, autolesiones, ideación-intentos suicidas, etc. provocando un impedimento funcional global^{8,9}.

e) La falta de egodistonia, limita la colaboración con el tratamiento porque piensan que el ritual es la única solución. Este grupo tradicionalmente no ha respondido al tratamiento típico del TOC, con una tendencia a la cronificación^{7,11,12}.

Evaluación de la comorbilidad TEA - TOC

Existen dificultades añadidas en la valoración de las personas con TEA:

- Dificultades en comunicación, identificación de sus emociones, percepciones o pensamientos^{1,10}.

- carencia de instrumentos de valoración psicopatológica adaptados a ellos¹⁰.
- comorbilidad con discapacidad intelectual o/y severa afectación de lenguaje.
- necesarios registros y observaciones de cuidadores-maestros para identificar precipitantes y factores mantenedores de la alteración funcional^{1,2,10}.

En la valoración del TEA: el ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*) y el ADOS 2 (*Autism Diagnostic Observational Schedule*) son instrumentos semi-estructurados con algoritmos diagnósticos de TEA, aportando información cualitativa relevante en niños, adolescentes y adultos. El ADI-R recoge información longitudinal de toda la vida, basado en información de cuidadores y codificado por el evaluador. Incluye un amplio apartado de conductas estereotipadas y repetitivas del autismo.

Otros instrumentos útiles: *Repetitive Behaviour Questionnaire* (RBQ), *Repetitive Behaviour Interview* (RBI), y *Repetitive Behaviour Scale-Revised* (RRB-R)¹⁰.

El ADOS2 se basa en codificaciones observacionales realizadas de la evaluación por el evaluador. Contiene diferentes tareas, que estructura la evaluación, y es frecuente que no se observen síntomas estereotipados durante la evaluación, aunque los haya. Por ello no es un buen instrumento para la valoración de los síntomas repetitivos y estereotipados del TEA, pero si están presentes es altamente significativo¹⁰.

Instrumentos para evaluar síntomas de ansiedad validados en población TEA incluyen: *Child and Adolescent Symptom Inventory* (CASI); *Autism Spectrum Disorders-Comorbidity for Adults scale* (ASD-CA); *Anxiety Scale for Children with Autism Spectrum Disorder* (ASC-ASD); *Anxiety Disorders Interview Schedule with Autism Spectrum Addendum* (ADIS/ASA). *Comorbidities Interview* (ACI) es una adaptación de *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (KSADS) para adolescentes con TEA.

Para TOC: niños y adultos: *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scales for ASD* (CYBOCS-ASD). Para adultos: *OCPD traits* (*Compulsive Personality Assessment Scale* (CPAS), *insight* (*Brown Assessment of Beliefs Scale* (BABS), *addendum TOC del* (ADIS/ASA) y *Obsessive-Compulsive Inventory-Revised* (OCI-R)^{7,11}.

Tratamiento para TEA-TOC

El tratamiento de la comorbilidad TEA-TOC debe dirigirse específicamente a las características de la población TEA:

- dificultades en identificar que sus pensamientos los producen ellos, que son irracionales, pueden controlarlos y mejorar.
- entender la conexión entre pensamientos y conducta
- identificar emociones, ansiedad, dificultades de control
- deben aprender a ser funcionales, ocupar el tiempo de sus compulsiones.
- Psicoeducación del TEA y de la función de sus conductas estereotipadas

Para casos de TEA-TOC de baja severidad, se recomienda terapias psicológicas como primera línea de tratamiento (*Nation Institute for Health and Care Excellence* [NICE], 2005). Según la severidad de los casos y la alteración funcional, el tratamiento se realizará en consultas externas o por equipos comunitarios cuando se asocia a alteración funcional moderada o tratamientos intensivos realizados en hospitalización parcial o total cuando sean resistentes a tratamientos previos^{7,11,12}.

En general la respuesta de la comorbilidad TEA y TOC es menos efectiva, comienzan a mejorar más tarde y tienden más a la cronificación^{7,12}.

El tratamiento de elección psicológico en el TOC es la Terapia Cognitivo conductual (CBT), siendo el componente conductual la exposición y prevención de respuesta (ERP), con el objetivo de evitar las compulsiones, emergiendo la ansiedad que va disminuyendo. La terapia cognitiva se dirige a la irracionalidad de los pensamientos mal adaptativos intrusivos. La CBT ha demostrado efectividad en niños y adolescentes con TEA, ansiedad, TOC^{7,11,12}.

Terapia de elección en TEA-TOC es CBT adaptada al TEA: los principales objetivos son:

- mejorar la vinculación terapéutica de la persona con TEA.
- mejorar la comprensión, retención y generalización de las habilidades enseñadas con la CBT, mediante involucración de padres, utilización de material interactivo, visual y multimodal, historias sociales, gráficas y utilización de un lenguaje concreto.
- mejorar la motivación mediante la incorporación sus intereses y habilidades y sistema de refuerzo conductual.

- más eficaz combinado con psicoeducación, habilidades sociales, técnicas de relajación y parent training.

- persona con TEA implicada en la toma de decisiones y planificación de los objetivos.

- Asociado a una buena respuesta: ego distonía, motivación, habilidad de introspección, y de autoevaluación, habilidades verbales, apoyo familiar.

- menos evidencia de efectividad en adultos que en niños, pero apoya el uso de CBT en adultos TEA con ansiedad, TOC, incluso en DI^{7,11,12}.

- es de referencia el *CBT adaptado, con manual protocolizado* (Russell, 2015) para aquellos con CI > 80^{7,12}.

- *CBT intensiva* para TEA-TOC resistente a tratamiento: programas intensivos en hospitalización parcial de 6.5 h/día, comunitario de 3h/día, y enfatiza componentes conductuales de ERP y autocuidado^{7,12}.

De particular interés es **CBT adaptado al TEA-TOC: Function-Based CBT (Fb-CBT)** dirigido a síntomas de TEA y TOC. Combina principios de modificación de conducta (ABA),

mediante análisis funcional, identificando la función de las obsesiones y compulsiones, reforzando alternativas más adaptativas y técnicas de CBT: técnicas cognitivas tradicionales, reestructuración del pensamiento y tratamiento intensivo de la familia y acomodación familiar^{11,12}.

Tratamientos farmacológicos, para casos de severidad moderada-grave. De elección son los ISRS, pero exclusivamente la fluoxetina ha demostrado eficacia en el TOC-TEA. Risperidona y aripiprazol mejoran la desregulación emocional, irritabilidad, y aumentan la efectividad de ISRS en TOC resistente. No clara su efectividad en TOC psicótico o en TOC-TEA. Siempre utilizar tratamientos farmacológicos con cuidado, comenzar a dosis bajas y uno por uno. Los ISRS han demostrado más activación en TEA, aumentando la impulsividad, insomnio y hiperactividad^{11,12}.

Conflictos de Interés: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Hervas A. One autism, several autisms. Phenotypical variability in autism spectrum disorders. *Rev Neurol* 2016;62 (Suppl. 1): S9-14.
2. Hervas A, Maraver N. Los Trastornos del Espectro Autista. *Pediatr Integral* 2020; XXIV: 325.e1-325.e21.
3. Dingemans AE, Volkmer SA, Mulkens S, Vuijk R, van Rood YR. The obsessive-compulsive spectrum: A network analysis. *Psychiatry Res* 2022; 308:114351.
4. American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.).
5. Martin AF, Jassi A, Cullen AE, et al. Co-occurring obsessive-compulsive disorder and autism spectrum disorder in Young people: prevalence, clinical characteristics and outcomes. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020; 29:1603-11.
6. Meier SM, Petersen L, Schendel DE, et al. Obsessive-Compulsive Disorder and Autism Spectrum Disorders: Longitudinal and Offspring Risk. *PLoSOne* 2015; 10(11):e0141703.
7. Bedford SA, Hunsche MC, Kerns CM. Co-occurrence, Assessment and Treatment of Obsessive Compulsive Disorder in Children and Adults With Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2020; 22: 53.
8. Lamothe H, Godin O, Stengel C, et al. Clinical characteristics of adults suffering from high-functioning autism and comorbid obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2022; 311:114498. *Principio del formulario*
9. Long H, Cooper K, Russell A. 'Autism is the Arena and OCD is the Lion': Autistic adults' experiences of co-occurring obsessive-compulsive disorder and repetitive restricted behaviors and interests. *Autism* 2024; 28:2897-908.
10. Fuentes J, Hervás A, Howlin P, (ESCAP ASD Working Party). ESCAP practice guidance for autism: a summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020; 10.1007/s00787-020-01587-4.
11. Postorino V, Kerns CM, Vivanti G, et al. Anxiety Disorders and Obsessive-Compulsive Disorder in Individuals with Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19:92.
12. Elliott SJ, Marshall D, Morley K, et al. Behavioural and cognitive behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder (OCD) in individuals with autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9(9):CD013173.