

## AUTISMO: CONDICIONES MÉDICAS ASOCIADAS

VÍCTOR RUGGIERI

Fundación Garrahan, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Víctor Ruggieri, Fundación Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** victorruggieri@gmail.com

### Resumen

El autismo acompañará a las personas a lo largo de toda la vida, con variaciones en su evolución, está frecuentemente asociado a otros trastornos del neurodesarrollo (discapacidad intelectual, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, torpeza motriz, trastorno del lenguaje), trastornos neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad, esquizofrenia, catatonía), epilepsia, trastornos de sueño, trastornos gastrointestinales.

Además de los trastornos propios del autismo, debemos tener en cuenta todo este abanico de condiciones, ya que su identificación y tratamiento permitirán una mejor calidad de vida.

En el 35% de los casos podemos identificar entidades neurogenéticas, lo cual permitirá prevenir o identificar más rápidamente condiciones médicas asociadas.

En este trabajo analizaremos dos grupos, de forma puramente organizativa, las condiciones médicas asociadas a entidades definidas (síndromes de Down, Angelman, X frágil, Rett, Phelan-McDermid y Timothy) y las que pueden asociarse consistentemente en personas con autismo sin una entidad identificada.

**Palabras clave:** autismo, condiciones médicas, neurodesarrollo, neurogenética, neuropsiquiatría

### Abstract

*Autism: associated medical conditions*

Autism will accompany people throughout life with variations in its evolution and is frequently associated with other neurodevelopmental disorders (intellectual

disability, attention deficit hyperactivity disorder, motor clumsiness, language disorder), neuropsychiatric disorders (depression, anxiety, schizophrenia, catatonia), epilepsy, sleep disorders, gastrointestinal disorders. In addition to the disorders typical of autism, we must consider an entire range of conditions, since their identification and adequate treatment will allow a better quality-of-life for people with autism. In 35% of cases, we can identify neurogenetic conditions which will allow us to prevent or identify associated medical entities. In this work we will analyze two groups, in a purely organizational way, medical conditions associated with defined entities (Down, Angelman, Fragile X, Rett, Phelan-McDermid and Timothy syndromes) and those that can be consistently associated in people with autism without an identified entity.

**Key words:** autism, medical conditions, neurogenetics, neurodevelopment, neuropsychiatric

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo de base neurobiológica cuya prevalencia es de 1 cada 36 personas con predominio en varones (3.8 a 1)<sup>1</sup>.

Caracterizado por déficits en la cognición social y la comunicación, intereses restringidos y conductas estereotipadas<sup>2</sup>, sumado a disfunciones sensoriales, esta condición acompañará a las personas a lo largo de toda la vida, con variaciones en su evolución.

Está frecuentemente asociado a otros trastornos del neurodesarrollo (discapacidad intelectual,

tual (DI), trastorno del lenguaje (TEL), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), torpeza motriz, trastornos neuropsiquiátricos (depresión, catatonía, esquizofrenia, ansiedad), epilepsia, trastornos de sueño, trastornos gastrointestinales.

Debemos tener en cuenta todas estas comorbilidades, ya que su identificación y tratamiento adecuado les facilitará una mejor en la calidad de vida.

En un 35% de los casos podemos identificar entidades neurogenéticas, lo cual permitirá prevenir o detectar tempranamente condiciones médicas asociadas.

En este trabajo analizaremos dos grupos, a modo meramente organizativo, las condiciones médicas asociadas a entidades definidas (síndromes de Down, Angelman, X frágil, Rett, Phelan-McDermid y Timothy) y las que pueden asociarse consistentemente en personas con autismo sin una entidad identificada.

## Autismo y condiciones médicas asociadas en entidades neurogenéticas: autismo sindrómico o secundario

Analizaremos en forma sucinta, a modo de ejemplo, algunas entidades neurogenéticas consistentemente asociadas con autismo y trastornos del neurodesarrollo, complicaciones psiquiátricas y/o médicas.

### 1. Entidades que se asocian consistentemente con autismo y trastornos del neurodesarrollo, complicaciones neuropsiquiátricas y/o médicas<sup>3</sup>

#### *Síndrome de Down (trisomía 21)*

Es la causa cromosómica de discapacidad intelectual (DI) más común, producto en el 96% de una trisomía, en el 3% consecuencia de una translocación, y en el 1% de un mosaicismo<sup>3</sup>.

Neurodesarrollo: 100% retraso global del desarrollo (RGD), 90% DI, 18% autismo sumado a trastornos sintácticos del lenguaje.

Conductual: en general alegres, sociables; obstinados y caprichosos, ocasionalmente presentan conductas de fuga.

Condiciones médicas asociadas: cardiopatía, enfermedad celíaca, epilepsia (espasmos in-

fantiles), hipotiroidismo, inestabilidad atlanto-axoidea.

Vida adulta: depresión, catatonía y el 50% de los mayores de 60 años enfermedad de Alzheimer, por lo cual es fundamental el seguimiento, la prevención e información a la familia.

#### *Síndrome de Angelman*

Producto de una deleción *de novo* en el brazo largo del cromosoma 15 materno (15q11q 13) en el 70% de los casos, ocasionalmente puede ser consecuencia de una disomía uniparental de origen paterno, o de mutaciones en el centro de impronta (IC)<sup>3</sup>.

Neurodesarrollo: 100% RGD y DI, 86% torpeza motriz con movimientos temblorosos tipo atáxicos; 34% autismo.

Conductual: risa fácil e inmotivada. Les gusta la música y el agua, son capaces de lanzarse vestidos a una piscina y pueden tener hábito de pica. Frecuentemente tienen episodios de agresividad y trastornos de sueño.

Epilepsia: hasta el 74%

Vida adulta: continúan los graves trastornos de conducta, torpeza motora, ataxia y las convulsiones pueden ser incontrolables<sup>3,4</sup>.

#### *Síndrome X frágil*

Primera causa de DI hereditaria ligada al cromosoma X, producida por un déficit en la producción de proteína FMR1 relacionada a la sinaptogénesis<sup>3</sup>.

Neurodesarrollo: 100 % DI (grado variable en relación con el tamaño de la ampliación de la isla de CGG); 25% autismo, 50% de las mujeres portadoras, con mutación completa dificultades en el aprendizaje y TDAH<sup>3</sup>.

Conductual: conductas obsesivas e hiperactividad.

Vida adulta: el 40% de los mayores de 40 años presenta depresión, 38.7 % trastornos del movimiento (temblor, ataxia, parkinsonismo y disquinesia), trastornos cognitivos (pérdida de memoria 20%, declinación cognitiva/demencia 91%), epilepsia hasta el 20%, trastornos gastrointestinales (31%), obesidad (20.5%) y la hipertensión arterial (20.5%). El desarrollo de cáncer se ha señalado en un 4.5%<sup>4</sup>.

### **Síndrome de Phelan-McDermid**

El síndrome de Phelan-McDermid (delección 22q13.3) compromete múltiples genes, aunque parece ser el SHANK3 el que genera más compromiso neurológico pues es fundamental en la sinaptogénesis<sup>3</sup>.

Neurodesarrollo: 100% hipotonía neonatal, RGD, DI, TEL; 60% autismo.

Conductual: pica, bruxismo y crisis de agresividad.

Epilepsia: 60% a partir de la pubertad.

Los trastornos sensoriales y del sueño son frecuentes.

Condiciones médicas: 40% presenta cardiopatías, y alteraciones genitourinarias; 25% compromiso gastrointestinal (reflujo gastro-esofágico), constipación, diarreas y vómitos cíclicos.

Todos son gravemente dependientes por su compromiso cognitivo, social, epilepsia y trastornos motores<sup>5</sup>.

### **Síndrome de Rett**

Fundamentalmente en niñas, el 90% de los casos es generado por mutaciones del gen MECP2 lo cual altera la sinaptogénesis.

Neurodesarrollo: Formas típicas: estancamiento y deterioro en pautas del neurodesarrollo, 100% DI y ausencia del lenguaje.

Conductuales: pérdida del uso propositivo de las manos con estereotipias manuales de palmo-teo y llevárselas a la boca, ansiedad (en especial social) y episodios de gritos o llanto incontrolable, conductas de impulsividad e hiperactividad, pueden sumar bruxismo, risas, gritos.

Epilepsia: 80% (crisis focales complejas o las generalizadas)<sup>3</sup>.

Condiciones médicas: 90% alteraciones gastrointestinales, 80% constipación y 40% RGE, el 80% tiene desnutrición.

Trastornos de sueño: 80% problemas de sueño; insomnio, llantos y terrores nocturnos.

Pueden padecer alteraciones cardiovasculares (ej.: prolongación del intervalo QT que incluso se ha relacionado a muerte súbita).

El 80% tienen escoliosis y 50% dislocación de caderas.

Expectativa de vida: se calcula que solo un 50% llega a los 50 años, estimándose una tasa de mortalidad de 1% por año, relacionado en el 48% de los casos con personas debilitadas, 26%

a muerte súbita, 13% a causas naturales y 13% a convulsiones graves<sup>4</sup>.

Recientemente la FDA ha avalado un tratamiento específico, el trofinetide, el cual parece mejorar aspectos centrales de este síndrome<sup>6</sup>.

### **Síndrome de Timothy**

El síndrome de Timothy (ST) es una canalopatía causada por una mutación en el gen CACNA1C que genera trastornos en las interneuronas y altera la sinaptogénesis<sup>7</sup>.

Presenta un fenotipo con cara redondeada, puente nasal deprimido, orejas de implantación baja, bermellón del labio superior fino e hipoplasia premaxilar y dientes ampliamente espaciados con hipoplasia del esmalte.

Suelen asociar sindactilia de dos o más dedos de manos y pies, déficit de inmunidad, infecciones frecuentes, crisis de hipoglucemia e hipotermia.

Neurodesarrollo: 92% RGD, 92% autismo, 71% incoordinación; 21% TDAH<sup>7</sup>.

Epilepsia: 37.5%.

Cardiovascular: alargamiento del intervalo QT es un hallazgo constante que puede derivar en graves arritmias e incluso muerte súbita. Hay que prestar especial atención a la risperidona o cualquier otra droga que alargue el intervalo QT, podría ser letal.

El reconocimiento de entidades neurogenéticas asociadas con autismo permitirá un adecuado asesoramiento genético y, al conocer la posible evolución y complicaciones médicas o neurológicas, facilitará la prevención e intervención temprana de las mismas.

## **2. Autismo no sindrómico - sin entidades reconocidas - autismo primario**

Condiciones frecuentemente asociadas al autismo primario, las cuales son fundamentales identificar para una correcta intervención.

### **- Trastornos del neurodesarrollo:**

#### **Trastorno por déficit de atención con o sin hiperquinesia (TDAH)**

Se estima que 70% de las personas con autismo presentan la coexistencia de ambas condiciones sin compromiso intelectual<sup>8</sup>.

Esta asociación genera mayor afectación social, cognitiva, conductual, dificultades en las actividades de la vida diaria, hospitalizaciones y mayor necesidad de medicamentos<sup>6</sup> por lo cual será fundamental su identificación para lograr un abordaje terapéutico adecuado.

El metilfenidato y la atomoxetina, entre otros, pueden ayudar a mejorar la atención y la impulsividad<sup>6</sup>.

### **Torpeza motora**

El 80% presentan dispraxia motora<sup>9</sup>; esto compromete su calidad de vida y los hace más susceptibles al hostigamiento.

Una asociación a considerar es el DAMP (por sus siglas en inglés: trastorno de atención, déficit del control motor y de la percepción, en ausencia de retraso mental o parálisis cerebral) asociada en un 50% de los casos a síndrome de Asperger, condición que amerita un abordaje interdisciplinario y eventual medicación<sup>10</sup>.

### **Trastornos del lenguaje**

Presentan trastornos referidos a aspectos formales del lenguaje (sintaxis, léxico, fonología, prosodia) y al uso social o comunicativo del mismo, dificultades para iniciar conversaciones o cambiar de tema, saber qué, cuándo y cómo decir algo; escuchar e interactuar más allá de hablar; comprensión y uso de metáforas, dobles sentidos, significados implícitos y formas de cortesía.

Aproximadamente el 30% de las personas autistas son mínimamente verbales, el resto puede padecer síndrome fonológico-sintáctico, semántico pragmático o ecolalias<sup>11</sup>.

### **Discapacidad intelectual**

Se estima que el 35% tiene discapacidad intelectual<sup>1</sup>, en grado variable, lo cual compromete mucho más los aspectos sociales y de autovalidamiento.

### **- Trastornos neuropsiquiátricos**

El 50% de las personas con autismo tienen problemas de salud mental en la vida adulta<sup>12</sup>.

Es fundamental identificarlos pues pueden generar mayor deterioro social y conductual.

### **Depresión e ideación suicida**

Tienen cuatro veces más posibilidades de desarrollar depresión que la población general, pudiendo manifestarse con inquietud e insomnio y no con sentimiento de tristeza.

Además, riesgo aumentado de experimentar pensamientos suicidas, planificarlo, realizarlo e incluso fallecer por suicidio, asociado frecuentemente a antecedentes de depresión, hostigamiento y sensación de soledad.

Es fundamental identificar la depresión y sus causas lo cual permitirá el abordaje adecuado<sup>13</sup>.

### **Ansiedad**

Hasta un 84% de las personas con autismo padecen ansiedad<sup>14</sup> la cual se asocia con una mayor dificultad en las actividades cotidianas y una peor calidad de vida.

Está relacionada a las dificultades para procesar la información social y emocional, interpretar las señales sociales y las emociones de los demás e incluso el aumento de la sensibilidad sensorial.

Los síntomas más frecuentes son las fobias específicas, agorafobia/fobia social, la ansiedad generalizada, la ansiedad de separación y crisis de angustia.

### **Trastorno obsesivo compulsivo**

Un 15% presentan trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el cual puede ser difícil de diferenciar, de comportamientos restringidos y repetitivos<sup>15</sup>.

Las compulsiones del TOC en general van precedidas de una obsesión y responden a la ansiedad que esta produce, en general no son deseadas y son rechazadas por el individuo, quien las quiere neutralizar.

Por otra parte, los patrones rígidos de comportamiento (propios del autismo) incluso pueden permitirles la regulación con sensación de seguridad.

### **Esquizofrenia**

Los jóvenes con autismo tienen hasta seis veces más probabilidades de desarrollar esquizofrenia<sup>16</sup>.

Ante un adolescente o adulto que comienza con alucinaciones, deterioro cognitivo, social,

soliloquios, risa inmotivada y cambios de conducta, debe evocarse este diagnóstico.

Los autistas pueden hablar en voz alta sin estar alucinando, e incluso pueden externalizar su lenguaje interno sin estar hablando con alguien imaginario, también pueden tener amigos imaginarios, lo cual no debe confundirse con fenómenos alucinatorios.

Puede ser difícil reconocer estos fenómenos, aunque sí presumirse ante cambios bruscos de conducta, angustia o crisis de ansiedad.

### **Catatonía**

Se presenta en el contexto de trastornos psiquiátricos o del neurodesarrollo, como el autismo o el TOC.

Se caracteriza por síntomas motores, vocales y conductuales anormales, con alteración de la volición y la función vegetativa<sup>17</sup>.

Aproximadamente el 11% de las personas autistas padecen catatonía. Es probable que haya un subregistro, debido a la falta de alerta, la heterogeneidad clínica y la similitud de muchos de sus síntomas con manifestaciones de regresión autista tardía.

Su tratamiento se basa en la administración de benzodiacepinas (esencialmente lorazepam) y la terapia electroconvulsiva, aunque la respuesta es muchas veces pobre o insuficiente.

### **Epilepsia**

Hasta un 40% pueden desarrollar epilepsia, la misma se relaciona con menor cociente intelectual, pobre adquisición de lenguaje, mayores problemas conductuales y mayor mortalidad<sup>18</sup>.

Las crisis en general son tónico clónico-generalizadas (88%) y son controladas con anticonvulsivantes en el 50% de los casos.

Existen síndromes genéticos que asocian autismo y epilepsia con deterioro cognitivo y es aceptado que la misma base neurobiológica y genética genera el deterioro más allá de la epilepsia.

### **Trastornos gastrointestinales**

Están presentes en el 55% y comprometen la calidad de vida del niño y su familia<sup>19</sup>.

Los más habituales son la constipación, la diarrea, los vómitos y el reflujo gastroesofágico (RGE).

La constipación puede ser desencadenada por diversas causas: restricción alimentaria con nutrición inadecuada (ej.: escaso aporte de fibras), trastornos sensoriales que dificultan la evacuación, manejos conductuales (evitar ir al baño), etc.

Las diarreas pueden desencadenarse por el hábito de pica, hábitos alimentarios y deben descartarse causas orgánicas como enfermedad celíaca.

La esofagitis y/o RGE puede sospecharse ante niños con llanto en la noche e irritabilidad.

### **Trastornos del sueño**

Los trastornos del sueño (TS) tienen mayor prevalencia en el autismo, padeciendo insomnio, aumento de la latencia del sueño o sueño fragmentado, generando graves problemas a la familia y alterando el rendimiento cognitivo y la conducta del niño<sup>6</sup>.

Ante la referencia de problemas de sueño es importante la anamnesis, analizando aspectos relacionados con la organización familiar, hábitos antes de dormir, saber si duerme largas siestas durante el día, etc.

Habiendo descartado causas ambientales, es importante realizar un hipnograma durante al menos una semana para entender los horarios de sueño y vigilia.

Frente a un TS es importante un trabajo interdisciplinario y pueden intentarse diversos medicamentos, siendo el de primera elección la melatonina<sup>6</sup>.

### **Conclusiones**

Hasta aquí hemos analizado diversos problemas médicos asociados al autismo cuyo reconocimiento será fundamental para mejorar la calidad de vida de las personas con autismo y sus familias.

La identificación de entidades neurogenéticas permitirá prevenir, reconocer y abordar rápidamente posibles complicaciones, de allí la importancia de la consulta neurológica y genética<sup>20</sup>.

Es fundamental pensar el autismo a lo largo de la vida, con las variables propias del autismo, de la edad, del entorno y las realidades de cada uno, de esa manera se tiene una actitud médica flexible para cada etapa y frente a cada nueva situación, trabajando siempre en forma interdisciplinaria<sup>13</sup>.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. CDC. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. En: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov); consultado junio 2018.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria for autistic disorder. En: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
3. Arberas C. Genética y autismo. Importancia de la consulta genética. En Ruggieri V y Cuesta Gomez J. *Autismo - Cómo intervenir de la infancia a la vida adulta*, Buenos Aires: Editorial Paidós, 2023.
4. Ruggieri V, Cuesta Gómez J, Merino M, Arberas C. Aging and autism: understanding, intervention and proposals to improve quality of life. *Curr Pharm Des* 2019, 25: 4454-62.
5. Oberman LM, Boccuto L, Cascio L, Sarasua S, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:105.
6. Ruggieri V. Autismo. Tratamiento farmacológico. *Medicina (B Aires)* 2023; 83: 46-51.
7. doLevy R, Timothy K, Underwood JF, et al. A cross-sectional study of the neuropsychiatric phenotype of CACNA1C-related disorder. *Pediatr Neurol* 2023; 138: 101-6.
8. Eaton C, Kayley R, Doval N, et al. The prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder without intellectual disability: a systematic review. *J Atten Disord* 2023; 27: 1360-76
9. Weimer AK, Schatz AM, Lincoln A, Ballantyne AO, Trauner DA. "Motor" impairment in Asperger syndrome: evidence for a deficit in proprioception. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 92-101.
10. Gillberg C. Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Arch Dis Child* 2003; 88: 904-10.
11. Tager-Flusberg H., Kasari C. Minimally verbal school-aged children with autism spectrum disorder: the neglected end of the spectrum. *Autism Res* 2013; 6: 468-78.
12. Ruggieri V. El autismo a lo largo de la vida. *Medicina (B Aires)* 2022; 82 (Suppl 3): 2-6.
13. Ruggieri V. Autismo depresión y riesgo de suicidio. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 (Suppl 2): 12-6.
14. Van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2011; 14: 302-17.
15. Jiuqias M, Kelley E, Hall L. Restricted, repetitive behaviors in autism spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder: a comparative review. *Child Psychiatry Hum Dev* 2017; 48: 944-59
16. Jutla A, Foss-Feig J, Veenstra-VanderWeele J. Autism spectrum disorder and schizophrenia: An updated conceptual review. *Autism Res* 2022; 15: 384-412.
17. Ruggieri V. Autismo y catatonía – aspectos clínicos. *Medicina (B Aires)* 2023; 83 (Suppl 2): 43-7.
18. Peake D, Notghi I, Philip S. Management of epilepsy in children with autism. *Current Paediatrics* 2006; 16: 489-94.
19. Chandler S, Carcani-Rathwell I, Charman T, et al. Parent-reported gastro-intestinal symptoms in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2013; 43: 2737-47.
20. Arberas C, Ruggieri V. Autismo: aspectos genéticos y biológicos. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 (Suppl 1): 16-21.