

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD: DESAFÍOS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

MYRIAM VELARDE^{1,3}, ALAND CÁRDENAS^{2,3}

¹Servicio de Neurología, Instituto Médico de Lenguaje y Aprendizaje, Lima, ²Servicio de Neurología, Hospital Apla, Arequipa, ³Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos UNMSM, Lima, Perú

Resumen La coexistencia del trastorno del espectro autista (TEA) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) definitivamente plantea nuevos desafíos, como la realización de un diagnóstico temprano teniendo en cuenta que el primero generalmente es diagnosticado 2 años después en los niños con TDAH comórbidos; esto es un problema a nivel personal, familiar y social, ya que deben recibir intervención oportuna. Esta coexistencia genera interrogantes sobre la eficacia del tratamiento en TDAH en personas con autismo, concordancias genéticas, anatómicas y funcionales entre otros; y son los retos que se plantean en la actualidad. En la presente revisión exponemos algunas respuestas a los desafíos dados por tal coexistencia y resaltamos algunos temas pendientes a resolver, siendo estos de gran importancia para su mejor entendimiento y manejo. En todos los pacientes con TDAH o TEA se debe buscar una coexistencia entre ellos. Existen alteraciones funcionales cerebrales compartidas en ambos trastornos identificadas por resonancia magnética funcional cerebral; el tratamiento establecido para el TDAH es también eficaz en esta comorbilidad.

Palabras clave: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno del espectro autista, trastorno del neurodesarrollo, comorbilidad

Abstract *Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: challenges in diagnosis and treatment.* The coexistence of autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) definitely poses new challenges, such as making an early diagnosis, considering that the former is usually diagnosed 2 years later in children with ADHD comorbid with autism compared to those with ASD alone; this is a problem at a personal, family and social level, since they must receive timely intervention. This coexistence raises questions about the efficacy of treatment in ADHD in people with autism, genetic, anatomical and functional concordances, among others; these are the challenges that are currently posed. In this review, we present some responses to the challenges posed by such coexistence, and we highlight some pending issues to be solved, being these of great importance for their better understanding and management. In all patients with ADHD or ASD, a coexistence between them should be sought. There are shared functional brain alterations in both disorders identified by functional brain magnetic resonance imaging; the treatment established for ADHD is also effective in this comorbidity.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, neurodevelopmental disorder, comorbidity

En el grupo de las alteraciones del neurodesarrollo se encuentran el autismo o trastorno del espectro autista (TEA) que afecta la comunicación e interacción social y el comportamiento con intereses y actividades restringidas y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), que se caracteriza por presentar desórdenes en la atención o conducta hiperactiva impulsiva que se inicia antes de los 12 años y debe presentarse en dos o más lugares y no se puede explicar mejor por otra afección. En el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos

Mentales 5ta Edición (DSM-5) del 2013 recién se autorizó a poder diagnosticar ambos de forma simultánea, lo que ha aumentado la prevalencia de ambas afecciones que pueden persistir hasta la edad adulta^{1,2}.

Actualmente, son un problema para la salud pública ya que muchos de estos niños o adultos deben recibir apoyo escolar o social por su discapacidad. En la literatura se halla que el TEA se diagnostica dos años después en los niños con TDAH, frente a los que solo presentan TEA³.

Superposición de ambos diagnósticos

TDAH y TEA son trastornos del neurodesarrollo por lo que comienzan en la infancia y prevalecen, en un alto

porcentaje, en la vida adulta, son altamente hereditarios. Si son gemelos y uno tiene TEA, hay una probabilidad mayor que el otro gemelo tenga TDAH y viceversa⁴.

Diversos estudios han estimado que entre el 30%-80% de niños con TEA manifiestan síntomas de TDAH (especialmente en edad preescolar) y a la inversa, un 30-65% de niños con TDAH con síntomas de TEA⁵.

Teniendo en cuenta lo anterior, sumado a que comparten en algunos aspectos características clínicas, neuropsicológicas, neurobiológicas y genéticas, será de gran utilidad que los clínicos consideren estos solapamientos para un adecuado diagnóstico y una correcta intervención⁵⁻⁷.

Las tasas de TEA y TDAH comórbidos van del 40 al 83%⁸. Se requiere una evaluación y manejo interdisciplinario de la presentación combinada.

Otro trastorno común a ambos son las dificultades del lenguaje, alrededor del 60% de los niños con TEA y el 40% de aquellos con TDAH tienen problemas de lenguaje⁸. Los estudios con gemelos muestran hasta un 72% de la covarianza del TDAH y los síntomas del TEA que pueden explicarse mediante factores genéticos aditivos compartidos, que proporcionan una base genética para la superposición clínica observada⁸.

Diferencias y coincidencias

Neuroimágenes

Los resultados de los estudios que han analizado y comparado la estructura y el funcionamiento del cerebro muestran en el TDAH una disminución en el volumen de la corteza órbita frontal ventromedial, siendo estas regiones de procesamiento de recompensa, y en el TEA aumento de volumen en la corteza frontal y temporal, correspondientes a las redes de cognición social y ejecutivas⁹.

Por otra parte, estudios funcionales⁹ a través de resonancia magnética funcional (RMf) demostraron:

Inactivación fronto-estriato-temporal, concordando con retraso en el desarrollo de las redes de control cognitivo en el TDAH.

Mientras que en personas con TEA se observó una sub-activación de la corteza motora prefrontal, regiones implicadas en el procesamiento social, sensorial y emocional.

La única alteración funcional concordante en ambas entidades se dio en la ínsula anterior derecha⁹.

Genética

Es conocida asociación entre el gen *DAT1* y el TDAH¹⁰, y el loci *FOXP1* para TEA¹¹; además algunos estiman que un 50 a 72% de factores genéticos contribuyentes están encubiertos entre el TEA y TDAH⁵. Hablar de genética

entre ambas entidades termina convirtiéndose en un tema más amplio debido a que en la actualidad existen diversos metaanálisis donde se encuentran relaciones genéticas del TEA y TDAH con otros trastornos comportamentales. En una investigación reciente en la cual se analizaron los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) de pacientes diagnosticados ya sea de trastorno bipolar (TB), depresión mayor (DM), esquizofrenia (EQZ), TEA o TDAH, obtenido de la base de datos estadísticos resumidos del Grupo de Trastornos Cruzados del Consorcio de Genómica Psiquiátrica (PGC), identificaron mediante estadística multivariante (correlación canónica) que permite la representación de variables genotípicas y fenotípicas, encontrando diversos polimorfismos genéticos en más de una condición¹¹. Por tanto, la visión futura podría estar direccionada a una mirada más amplia y comórbida.

Diagnóstico

Existen diversas herramientas de detección y de ayuda diagnóstica que se utilizan para el cribado del TEA, como entrevistas semiestructuradas y cuestionarios; las más utilizadas son *Modified Checklist for Autism in Toddlers – Revised* (M-CHAT), *Autism Diagnostic Interview Revised* (ADI-R), y *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS). Entre las nuevas herramientas tenemos un reciente estudio que brindaría un gran aporte en apoyo al diagnóstico, titulado "Detección de autismo en niños mediante el uso combinado de la preferencia de mirada y el M-CHAT-R (GP-M-CHAT/R) en entornos de escasos recursos"¹².

En el TDAH también existen escalas de valoración (test de Conners para padres y profesores, etc.) y evaluaciones cognitivas informatizadas, (Test de Rendimiento Continuo de Conners y el Test de Variables de Atención entre otras)¹³.

Sin embargo, queda claro que el diagnóstico es fundamentalmente clínico, y se basa en los criterios diagnósticos de la DSM-5¹.

Tratamiento

Se ha demostrado que el tratamiento farmacológico de los síntomas del TDAH es eficaz. Si nos referimos al TDAH y TEA comórbidos, existe la percepción de que los niños con TDAH y síntomas concomitantes de TEA reportan una menor eficacia y más efectos secundarios.

Existen investigaciones que indican ausencia de diferencias significativas en el efecto del tratamiento farmacológico entre pacientes con TDAH y síntomas de TEA pronunciados concomitantes y pacientes con TDAH sin un alto nivel de síntomas de TEA. Tampoco hubo diferencias significativas en el número de eventos adversos clínicamente significativos informados entre

los grupos. Los estudios que comparan directamente los efectos de la medicación para el TDAH en niños con solo TDAH y niños con TEA comórbido son importantes para disminuir el riesgo de que las decisiones sobre la medicación se basen en suposiciones no confirmadas. Los presentes resultados están en línea con los resultados del único estudio prospectivo previo que comparó estos grupos de pacientes¹⁴.

En los casos de los niños con TEA en edad escolar, debemos incidir sobre todo en la adquisición de habilidades sociales, adaptativas y académicas; y en los TDAH se les debe realizar actividades organizativas y dar pautas a los padres y profesores en el manejo de contingencias. En los adultos TEA, lo principal es el desarrollo de habilidades vocacionales y de adaptación para la vida y en los TDAH adolescentes y adultos, el uso del tratamiento cognitivo-conductual es eficaz¹⁵.

En el TEA con TDAH hay un riesgo significativamente mayor de padecer una tercera afección como los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo como consecuencia de una mayor gravedad del TEA. Asimismo, el aumento de la gravedad del TDAH, pero no de la gravedad del TEA, se asocia con el número de diagnósticos psiquiátricos comórbidos adicionales en niños con TEA¹⁶.

Al 86% de los jóvenes con TEA+TDAH se les ha prescrito una medicación para los síntomas del TDAH. La presencia del TDAH aumenta el riesgo de polifarmacia en el TEA, un resultado observado en aproximadamente uno de cada cuatro individuos con TEA tratados con medicamentos¹⁷.

Más del 85% de los prescriptores que tratan a jóvenes con TEA+TDAH prescriben habitualmente medicamentos psicotrópicos para sus pacientes. El objetivo más común de la medicación psicotrópica era la reducción de la agresividad, siendo la hiperactividad-impulsividad el segundo objetivo más frecuente¹⁸.

El uso metilfenidato, atomoxetina y guanfacina es recomendado para tratar los síntomas del TDAH-TEA, cabe recalcar que estos no tienen acción en los síntomas producidos por el TEA¹³. La dosis guarda una relación directamente proporcional, teniendo que una dosis media tiene mejor resultado clínico en comparación con una dosis baja. Es importante mencionar que el uso de metilfenidato en TDAH-TEA tiene una menor resolución clínica en comparación con solo TDAH, los efectos secundarios como el retraimiento social, la depresión y la irritabilidad son mayores cuando se utiliza el metilfenidato en TDAH-TEA, lo dicho no cambia de que este siga siendo el tratamiento de elección para los síntomas del TDAH¹³. La atomoxetina y la guanfacina también juegan un rol importante en el tratamiento, se ha documentado que la atomoxetina redujo en un 43% de los niños los síntomas de TDAH en TEA-TDAH y discapacidad intelectual¹³. Asimismo, la guanfacina logró mejorar la conducta de oposición en los pacientes con TDAH-TEA¹³.

En relación con las intervenciones en comunicación social para niños y adolescentes y el entrenamiento en habilidades sociales para adolescentes en TEA-TDAH, los resultados son menores en comparación de TEA sin comorbilidad³.

Según la Guía Canadiense de Práctica Clínica para el TDAH del 2018 (CADDRA), si tratamos el TDAH en pacientes con TEA, el funcionamiento mejora significativamente. Ha habido un pequeño número de ensayos controlados aleatorios (ECA) que han analizado el tratamiento de los síntomas del TDAH en sujetos con TEA comórbido, con resultados prometedores¹³.

Los ECA con metilfenidato en muestras comórbidas han mostrado una tasa de respuesta del 50% (frente a una tasa de respuesta del 70-80% para psicoestimulantes en el TDAH sin TEA comórbido)¹³. Refiere CADDRA que los pacientes con TDAH y TEA pueden ser más sensibles a los efectos secundarios como la irritabilidad, la hiperconcentración y las estereotipias que los que no son comórbidos. Nos sugieren que en base a la experiencia clínica los medicamentos deben iniciarse con dosis bajas y ajustarse con más precaución de lo habitual en esta población¹³.

La risperidona, así como el aripiprazol (de uso no autorizado) han demostrado su eficacia para controlar la hiperactividad en esta población, pero generalmente tienen un perfil de efectos secundarios mayores (cambios metabólicos, aumento de peso) que los psicoestimulantes¹⁹.

Un ECA de atomoxetina en individuos con TDAH y TEA mostró resultados positivos en la mejora de la hiperactividad, impulsividad y falta de atención, siendo bien tolerada; sin embargo, la mejoría general de la evolución clínica y funcional fue limitada. Recientemente, se ha descubierto que la guanfacina de liberación prolongada es eficaz para reducir la hiperactividad en niños con TEA¹³.

Las investigaciones sobre los TEA y el TDAH sugieren cierta superposición entre los dos trastornos, pero suficientes diferencias para indicar que estas condiciones son lo suficientemente distintas como para justificar categorías de diagnóstico separadas.

Conclusiones

En esta revisión hemos encontrado que en el manejo del TDAH-TEA, existe evidencia que en todas las personas diagnosticadas con alguna de estas condiciones se debe evaluar la posibilidad de un estado comórbido entre las mismas a fin de ofrecer un mejor y oportuno tratamiento; además, el tratamiento estándar para los síntomas del TDAH también es eficaz para el estado comórbido TEA-TDAH, pero puede tener un efecto menor y un mayor riesgo de efectos secundarios sin desvirtuar que sigue siendo de primera línea para controlar los síntomas del

TDAH en el TEA. Las investigaciones realizadas en neuroimagen y genética sugieren la existencia de estructuras diferentes y comunes para estas dos entidades. Existe cierta superposición entre los dos trastornos, pero suficientes diferencias para indicar que estas condiciones son distintas como para justificar categorías de diagnóstico separadas que coexisten.

Agradecimientos: Se agradece a todos los autores de los estudios incluidos que proporcionaron datos para esta revisión.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), 5th ed. VA, editor. Arlington: *American Psychiatric Publishing*; 2013.
2. Hartman CA, Geurts HM, Franke B, Buitelaar JK, Rommelse NNJ. Changing ASD-ADHD symptom co-occurrence across the lifespan with adolescence as crucial time window: illustrating the need to go beyond childhood. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 71: 529-41.
3. Antshel KM, Russo N. Autism spectrum disorders and ADHD: overlapping phenomenology, diagnostic issues, and treatment considerations. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21: 5-34.
4. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015; 47: 702-9.
5. Mulas F, Roca P. Concordancias entre los trastornos del espectro del autismo y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2018; 66: S91-6.
6. Sokolova E, Oerlemans AM, Rommelse NN, et al. A causal and mediation analysis of the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD). *J Autism Dev Disord* 2017; 47: 1595-604.
7. Salunkhe G, Weissbrodt K, Feige B, et al. Examining the overlap between ADHD and autism spectrum disorder (ASD) using candidate endophenotypes of ADHD. *J Atten Disord* 2021; 25: 217-32.
8. May T, Brignell A, Hawi Z, Brereton A. Trends in the overlap of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Prevalence, clinical management, language and genetics. *Current Developmental Disorders Reports* 2018; 5: 49-57.
9. Lukito S, Norman L, Carlisi C, et al. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med* 2020; 50: 894-919.
10. Grünblatt E, Werling AM, Roth A, Romanos M, Walitza S. Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126: 517-29.
11. Jia X, Yang Y, Chen Y, et al. Multivariate analysis of genome-wide data to identify potential pleiotropic genes for five major psychiatric disorders using MetaCCA. *J Affect Disord* 2019; 242: 234-43.
12. Velarde M, Ignacio M, Cárdenas A. Diagnóstico de trastorno del espectro autista-TEA, adaptándonos a la nueva realidad, telesalud. *Rev Neuropsiquiatr* 2021; 84: 175-82.
13. Canadian ADHD Practice Guidelines, 4th ed. Toronto ON: Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA) 2018. En: https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition_-Feb2018.pdf; consultado mayo 2022.
14. Lilja MM, Sandblom E, Lichtenstein P, et al. The effect of autistic traits on response to and side-effects of pharmacological ADHD treatment in children with ADHD: results from a prospective clinical cohort. *J Neurodev Disord* 2022; 14: 1-17.
15. Goode AP, Coeytaux RR, Maslow GR, et al. Nonpharmacologic treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Pediatrics* 2018; 141: e20180094.
16. Gordon-Lipkin E, Marvin AR, Law JK, Lipkin PH. Anxiety and mood disorder in children with autism spectrum disorder and ADHD. *Pediatrics* 2018; 141: e20171377.
17. Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135: 8-28.
18. Yamamuro K, Tsujii N, Ota T, Kishimoto T, Iida J. Pharmacotherapy for the treatment of aggression in pediatric and adolescent patients with autism spectrum disorder comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: a questionnaire survey of 571 psychiatrists. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017; 71: 554-61.
19. NICE guideline. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. Rev 2019 march. En: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng87>; consultado mayo 2022.