

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES
MÉDICAS
POSGRADO EN PSIQUIATRÍA

Psicosis en autismo: a propósito de un caso clínico

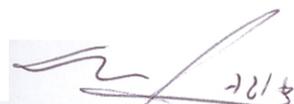
**Trabajo de investigación sometido a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar
por el título de Médico Especialista en Psiquiatría**

Juan Rafael Villagra Araya

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2017

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas en Psiquiatría para optar por el grado y título de Especialidades en
Psiquiatría



Dr. Óscar Barquero Fernández

Director de Tesis



Dra. Carolina Montoya Brenes

Directora del Posgrado en Psiquiatría



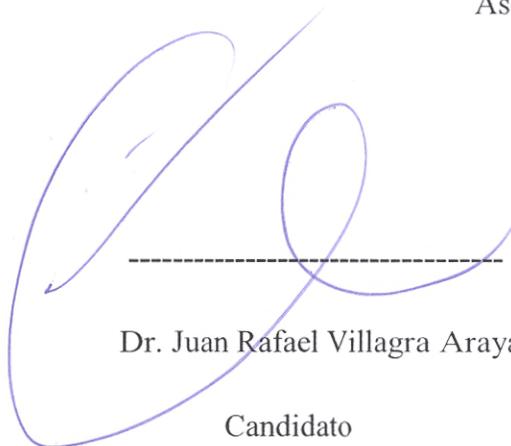
Dr. Roberto Chavarría Bolaños

Asesor de tesis



Dr. Felipe Donato Acuña

Asesor de tesis



Dr. Juan Rafael Villagra Araya

Candidato

Dedicatoria

A Andrea y Emma

A mis padres y toda mi familia

A los profesores por el conocimiento compartido

Y a los pacientes

Indice

Hoja de aprobación	II
Dedicatoria	III
Índice	IV
Lista de abreviaturas	VI
Resumen	VII
1-Introducción	1
1.1 Justificación	1
1.2 Planteamiento del problema	3
1.3 Antecedentes	5
1.3.1 Antecedentes internacionales	5
1.3.2 Antecedentes nacionales y locales	10
2- Marco Teórico	11
2.1 Generalidades	11
2.2 Historia	16
2.3 Trastornos del espectro esquizofrénico: neurodesarrollo y conectividad	21
2.4 Autismo y neurobiología	29
2.5 Autismo y psicosis	43
2.5.1 Genética	49
2.5.2 Fenomenología	50
3- Objetivos	56
3.1 Objetivo general	56
3.2 Objetivos específicos	56
4- Metodología de investigación	57
4.1 Criterios de exclusión e inclusión	58
5- Resultados	59
5.1 Reporte del caso clínico	59
5.1.1 Ficha de identificación	59

5.1.2 Antecedentes personales patológicos	59
5.1.2.1 Médicos	59
5.1.2.2 Psiquiátricos	59
5.1.3 Antecedentes quirúrgicos	60
5.1.4 Antecedentes personales no patológicos	60
5.1.5 Antecedentes heredo familiares	60
5.1.5.1 Médicos	60
5.1.5.2 Psiquiátricos	60
5.1.6 Antecedentes perinatales y del desarrollo	60
5.1.7 Historia longitudinal	61
5.1.8 Padecimiento actual	65
5.1.9 Examen mental al ingreso	67
5.1.10 Evolución durante la hospitalización	68
5.2 Resultados de exámenes de laboratorio y gabinete	75
5.2.1 Tomografía axial computarizada de cerebro con y sin medio de contraste	75
5.2.2 Pruebas psicodiagnósticas	75
5.2.3 Electroencefalograma	76
6-Discusión	77
6.1 Sobre el diagnóstico	82
6.2 Sobre los aspectos fenomenológicos	88
6.3 Sobre el diagnóstico diferencial	91
6.4 Sobre el tratamiento	94
6.5 Sobre el pronóstico	95
7- Conclusiones y recomendaciones	97
7.1 Conclusiones	97
7.2 Recomendaciones	101
8- Bibliografía	102

Lista de abreviaturas

TEE: Trastornos del espectro esquizofrénico.

TEA: Trastornos del espectro autista.

DSM: Manual diagnóstico estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría, por sus siglas en inglés.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud.

TGD: Trastorno generalizado del desarrollo.

MCDD: Trastorno de desarrollo múltiple complejo, por sus siglas en inglés.

EIT: Esquizofrenia de inicio temprano.

EIMT: Esquizofrenia de inicio muy temprano.

NIMH: National Institute of Mental Health, de los Estados Unidos; por sus siglas en inglés

TFP: Trastorno formal del pensamiento

DPNT: Duración de psicosis no tratada

HIV: Virus de inmunodeficiencia humana

CI: Coeficiente intelectual

TAC: Tomografía axial computarizada

RMN: Resonancia magnética nuclear

ARN: Ácido ribonucleico

SG: Sustancia gris

SB: Sustancia blanca

Resumen

Antecedentes

El término autismo toma importancia en psiquiatría desde que Bleuler lo utilizara para describir síntomas de aislamiento social y tendencia al mundo interno en pacientes entonces diagnosticados con esquizofrenia. El término se continuó utilizando como sinónimo de esquizofrenia infantil. En la década de los cuarenta y luego en los setenta del siglo pasado, se mostró evidencia de que se trataba de una entidad distinta de la esquizofrenia infantil. La investigación actual evidencia que muchos síntomas del autismo se traslapan con síntomas de psicosis, así como con síntomas negativos de esquizofrenia. Estudios de genética y de neuroimagen señalan que el autismo y la esquizofrenia comparten algunas alteraciones. Algunos pacientes con trastornos del espectro autista pueden presentar alteraciones formales del pensamiento e ideas paranoides o megalomanía, así como síntomas catatónicos sin tener una enfermedad psicótica clara. Pacientes esquizofrénicos pueden tener problemas en el neurodesarrollo similares a las vistas en niños con trastornos autistas. Las clasificaciones diagnósticas actuales no proveen mayor información al respecto. Sólo una tiene una especificación para el diagnóstico de esquizofrenia en personas con trastornos del espectro autista. Sin embargo, no se contemplan otros trastornos psicóticos, como las psicosis afectivas o los trastornos psicóticos transitorios.

Objetivo

Analizar la fenomenología y características clínicas de las psicosis en pacientes con trastornos del espectro autista. Así mismo, proponer futuros objetivos de investigación.

Metodología

Se realiza un reporte de un caso a partir de la revisión de un expediente clínico. Posteriormente se analizan las características clínicas y el diagnóstico diferencial a la luz de una revisión bibliográfica del tema. Luego se realizan recomendaciones sobre el proceso de diagnóstico en estos casos y sobre posibles áreas de investigación en el futuro a nivel nacional.

Conclusiones

Los fenómenos psicóticos en personas con trastornos del espectro autista se deben diferenciar de preocupaciones ansiosas u obsesivas, de pensamientos estereotipados, alteraciones del funcionamiento neurosensorial, pobre producción del lenguaje, expresiones espontáneas de procesos de pensamiento internos y formas idiosincráticas de expresión y uso del lenguaje, como el uso de neologismos, en especial en edades tempranas o cuando hay discapacidad intelectual. Las causas afectivas y traumáticas son más frecuentes que los trastornos del espectro esquizofrénico. Se debe tener en cuenta la etapa del desarrollo, junto con el retraso en el mismo que pueda presentar el paciente mediante una historia del desarrollo detallada, y, de ser posible, pruebas psicodiagnósticas, para hacer un adecuado diagnóstico diferencial. Algunas alteraciones cognitivas y del lenguaje y socialización podrían distinguir a los problemas del neurodesarrollo en el autismo y en la esquizofrenia infantil. Se concluye además que las clasificaciones diagnósticas actuales no proveen criterios adecuados para el diagnóstico de trastornos psicóticos transitorios en esta población.

1 Introducción

1.1 Justificación

Lo trastornos neuropsiquiátricos son los mayores contribuidores a la carga global de enfermedades en niños y adolescentes; además, los que mayores gastos en discapacidad y uso de servicios de salud producen en ese grupo etario. Un conjunto importante de estos trastornos está representado por los trastornos psicóticos o del espectro esquizofrénico (TEE), la discapacidad intelectual y los trastornos del espectro autista (TEA), los tres están considerados trastornos del neurodesarrollo. La proporción de trastornos psicóticos que tuvieron su inicio antes de la edad adulta, como trastorno del neurodesarrollo que se le considera actualmente, va desde un 11% a un 18% de los casos en algunas series, hasta en una tercera parte en otras.

Dada la carga socioeconómica de los trastornos psicóticos y autistas se hace relevante para la sociedad contemporánea su estudio y tratamiento, así como encontrar formas eficientes para prevenirlos, atenuarlos y disminuir su impacto en el funcionamiento global del individuo.

Cada día el autismo es más reconocido. No hay más que observar el aumento en la prevalencia de este diagnóstico. En pocos años, la prevalencia ha pasado de dos casos/10000 habitantes, a de 7-20/10000 habitantes. Y si se toma en cuenta a personas con algún tipo de trastorno del espectro autista puede llegar a 9/1000 personas afectadas. Así, el autismo se ha convertido en un trastorno prevalente que ahora se puede encontrar en casi todos los centros educativos modernos.

La relación entre los trastornos del espectro autista y los trastornos del espectro esquizofrénico es una relación histórica; sin embargo, es hasta en las últimas décadas que se intenta dilucidar las complejas interacciones y semejanzas entre las manifestaciones y neuropatología de ambas

entidades clínicas. Entre estas se han notado semejanzas en déficits neurocognitivos relacionados con la cognición social, el reconocimiento de emociones, teoría de la mente entre otros. Así mismo, esto se puede correlacionar con hallazgos similares en estudios genéticos y de neuroimagen.

Los trastornos del espectro esquizofrénico se encuentran en el 1% de la población. De estos casi la tercera parte iniciaron en la adolescencia y esta característica específica los hace de peor pronóstico a nivel cognitivo y funcional. A pesar de esto, la mayoría de los estudios realizados en pacientes psicóticos se hacen solo en adultos o tienen poblaciones heterogéneas que no permiten aplicar los datos encontrados a la población adolescente y con trastornos del desarrollo, por tanto, no cubren las necesidades particulares de esta población en la práctica clínica. Los estudios realizados en pacientes autistas con cuadros psicóticos ayudan a paliar la brecha que existe. Dado que el autismo es un problema cuya prevalencia va en aumento, resulta importante conocer las particularidades de estos pacientes, para, desde la psicopatología, tener mejores herramientas para ayudarles a interpretar y a trascender los fenómenos que les aquejan.

Con mucha frecuencia se observan alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con TEE, así como fenómenos psicóticos o pseudo-psicóticos en pacientes con TEA. Este traslape es mucho más claro en la esquizofrenia de inicio muy temprano (EIMT) o esquizofrenia infantil, en donde encontrar alteraciones del neurodesarrollo es muy frecuente, así, los síntomas positivos de psicosis son más difíciles de interpretar que en adultos, según sea la edad maduracional. Además, los síntomas negativos de esquizofrenia se pueden confundir con síntomas claves del autismo como el aislamiento social, las dificultades en el lenguaje y

socialización y poca comunicación y reciprocidad social, así como la tendencia a preferir la vida interna a la externa. Es así como en la práctica clínica diaria se dificulta diferenciar si lo que se tiene es un trastorno autista con una psicosis agregada o una esquizofrenia con alteraciones del neurodesarrollo muy marcadas o de inicio muy temprano.

En nuestro país son escasos los estudios realizados sobre este tema en esta población, limitándose, casi en su totalidad, a revisiones bibliográficas de psicosis de inicio temprano que poco reflejan la realidad propia de estos pacientes. Es así como iniciar las investigaciones en este campo puede ayudar a mitigar el impacto de la enfermedad en todos los niveles y tener mejores estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria. Un estudio de un caso clínico representativo con una revisión de la bibliografía reciente referente al tema es una forma adecuada de obtener y sintetizar información que proporcione mayor conocimiento para guiar más investigaciones en el futuro.

1.2 Planteamiento del problema

Dado el grado de traslape que tienen algunos trastornos psicóticos y trastornos del espectro autista, en la práctica clínica es importante contar con estrategias, conocimientos, habilidades de observación e información para lograr hacer un adecuado abordaje, diagnóstico diferencial y tratamiento de estos pacientes.

La presente interrogante de investigación nació del caso de un joven adolescente quién se ingresa al Hospital Nacional Psiquiátrico por un cuadro de sintomatología psicótica y catatónica relacionada con un evento traumático, en él se identificaron problemas en la producción y desarrollo del lenguaje y socialización que impresionaron una esquizofrenia de inicio muy temprano. Sin embargo, el análisis de la historia de desarrollo evidenció que estos

problemas ya eran aparentes en él al menos desde la edad de cinco años y se hacían más marcados con los años, con lo cual se realiza el diagnóstico de trastorno psicótico agudo y trastorno del espectro autista.

Es así como la pregunta de investigación se planteó de la siguiente forma ¿Cuáles son las características de los síntomas psicóticos, positivos y negativos, que presentó este paciente y cómo hacer diagnóstico diferencial entre trastornos psicóticos primarios, así como con fenómenos no psicóticos usuales, en pacientes con trastornos del espectro autista?.

El presente trabajo trata, mediante la ejemplificación de un caso clínico, de revisar y discutir, con base en literatura médica, la relación que tienen los fenómenos psicóticos y los trastornos del espectro autista, formas en que se pueden diferenciar clínicamente y revisión de los criterios que dan las clasificaciones diagnósticas actuales para diferenciarlos con miras a establecer antecedentes para futuras investigaciones y así ayudar para que la labor clínica en estos casos sea más clara y precisa, en beneficio de las personas afectadas por estos trastornos.

1.3 Antecedentes

1.3.1 Internacionales

En los últimos años del siglo XX e inicios del XXI, ha habido, ciertamente, esfuerzos por reducir la brecha del conocimiento entre la psicosis y el autismo. Los estudios realizados en este tema van desde investigar las asociaciones epidemiológicas, alteraciones del neurodesarrollo observadas en la esquizofrenia, comparar estudios de neuroimagen y genética entre ambos trastornos e identificar diferencias fenomenológicas entre las manifestaciones de ambas entidades cuando se presentan jóvenes con trastornos autistas y quejas de sintomatología psicótica.

Por ejemplo, distintos autores investigan la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia, las alteraciones leves y subsindrómicas que se ven durante el crecimiento de las personas con TEE, otros, el traslape entre algunos de los síntomas de ambas enfermedades. Por ejemplo, se han estudiado las alteraciones en la cognición social y en la teoría de la mente en pacientes esquizofrénicos. En otros estudios comparan estos hallazgos con los encontrados en pacientes autistas. Otros más se enfocan en las alteraciones motoras menores pre-psicóticas en jóvenes con trastornos del espectro esquizofrénico y cómo se parecen en cualidad a los presentes en el autismo (Cashin, 2016, Dossetor, 2007; Nylander, Lugnegar, Hallerback, 2008).

En 1971, cuando Kolvin publica los resultados de estudios realizados en niños con esquizofrenia infantil y señala diferencias en síntomas y curso de la enfermedad entre las psicosis de inicio en la infancia temprana (luego conocida como autismo) y la psicosis de inicio más tarde en el desarrollo o ya en la adolescencia (la esquizofrenia), se comienza a establecer distinción entre ambas entidades. Investigaciones posteriores han identificado

distintas alteraciones del neurodesarrollo premórbidas en niños con esquizofrenia infantil, entre ellas: déficits en el desarrollo del lenguaje y el desarrollo motor, problemas de socialización hasta en la mitad de los casos, algunos cumplen criterios para trastornos autistas como síndrome de Asperger o trastorno generalizado del desarrollo (Alaghban-Rad, McKenna, Gordon, Albus, Hamburger et al., 1995).

En cuanto a epidemiología, una revisión sistemática de Cochran y colaboradores (2013), resumen distintos reportes de prevalencia de psicosis en pacientes autistas. En una población de ciento sesenta y tres casos de personas con autismo, solo una cumplió criterios de DSM-III para esquizofrenia (0,6%), prevalencia similar a la población general. Así mismo se observó que algunos estudios longitudinales determinaban una tasa de progresión a esquizofrenia en pacientes con autismo de 3% a 10%, aunque las poblaciones eran menores a cincuenta personas. Otro estudio en ochenta y cinco personas con síndrome de Asperger reportó un 21% de casos de psicosis. Solo tres casos de esquizofrenia siendo la mayoría psicosis afectivas. Señalan que en poblaciones grandes se han visto tasas de trastornos de espectro esquizofrénico del 0% al 16% en personas autistas. Otro señalamiento que realizan es que con frecuencia se reportan grados elevados de ansiedad y trastornos afectivos. Además, acotan que es mucho más frecuente ver diagnósticos de trastornos del espectro autista en pacientes esquizofrénicos que lo contrario. (Cochran, Dvir y Fraser, 2013).

(Sporn et al., 2004), realizan un estudio transversal con setenta y cinco jóvenes, todos con diagnóstico de esquizofrenia infantil, que ejemplifica esto. Encontraron una prevalencia para algún diagnóstico del espectro autista de 26%. No hubo diferencias en cuanto a etnicidad, edad de inicio de los síntomas o resultados de pruebas neuropsicológicas entre el grupo con TEA y

el grupo sin TEA. El grupo con TEA presentó mayores dificultades premórbidas en la socialización, relaciones con pares, pobre adaptación escolar, e intereses anormales. Así mismo, más conductas anormales y repetitivas como balancearse, dar vueltas, golpearse la cabeza o aplaudir. Identificaron que la mayoría de los diagnosticados con TEA tuvieron un inicio de los síntomas antes de los tres años. Se reportaron solo dos casos que iniciaron a los cuatro y a los seis años. No hubo diferencias en la severidad de los síntomas de autismo y la edad de inicio de los mismos (Sporn, Addington, Gogtay, Ordóñez, Gornik et al., 2004)

Se han realizado también estudios de neuroimagen, genéticos, epidemiológicos, post-mortem y una mezcla de ambos, intentando entender las relaciones entre factores de riesgo y hallazgos neurobiológicos para dilucidar mecanismos etiopatogénicos, se encontró un traslape importante entre ambos trastornos. Algunos estudios intentan integrar toda la información disponible para proponer un modelo concordante con la evidencia de la relación entre el autismo y la psicosis (Shorter y Wachel, 2013; Cochran, Dvir, Frazier, 2013; Rapaport, Giedd y Gotay, 2012).

En una revisión extensiva de los hallazgos de neuro imagen, histológicos y electrofisiológicos en autismo, Donovan y Basson (2016), concluyen que hay evidencia de menor volumen cerebeloso, células de Purkinje más pequeñas en estos pacientes. Así mismo, un aumento del crecimiento y volumen de la sustancia gris en los primeros años de vida, seguido por una estabilización o incluso, aceleramiento de la pérdida de ésta en la adolescencia. Lo mismo se ha visto en la amígdala, también, un patrón general de crecimiento disminuido de la sustancia blanca. Estudios histológicos muestran la pérdida del patrón normal de microarquitectura de

la corteza cerebral, se observaron células y columnas más pequeñas pero más cercanas entre sí (Donovan y Basson, 2016).

En una revisión sistemática de Rapoport et al., (2009), se resumen algunos hallazgos en común desde la neuroanatomía y la genética entre pacientes autistas y la esquizofrenia infantil, basados en estudios transversales y longitudinales. Los autores concluyen que desde la neuroimagen no hay mucho traslape. En la esquizofrenia infantil se ve más bien una pérdida acelerada de la sustancia gris, primero generalizada, pero luego más localizada en los lóbulos frontal y temporal superior a los 24 años, como se ve en la esquizofrenia en adultos. Recalcan que la evidencia indica que este patrón se estabiliza en la adolescencia y se hace más parecido al de la población general, cuando ocurre la poda neuronal, proceso natural de desarrollo que se evidencia como pérdida normal de volumen de sustancia gris en la adolescencia. En autismo, como se mencionó, más bien ocurre un crecimiento acelerado de la sustancia gris, manifestación de un proceso normal pero acelerado, especialmente en edades tempranas (Rapoport, Chaves, Greenstein, Addington y Gotay, 2009).

Así mismo, un estudio de Mitelman et al., (2016), compara resultados de mediciones volumétricas de sustancia gris y blanca en sujetos autistas, esquizofrénicos y controles. Se encontró que las personas esquizofrénicas tenían menor volumen de sustancia gris y mayor volumen de sustancia blanca que los sujetos autistas. Las alteraciones fueron más pronunciadas en la corteza motora y premotora, frontal anterior, cíngula anterior, giros fusiforme, temporal medial y superior. Las reducciones en la sustancia blanca en autistas fueron vistas más en la región frontal y cíngula anterior. Se concluye que ambos trastornos presentan alteraciones en las mismas áreas pero diametralmente opuestas. Esto es, que,

mientras en la esquizofrenia hay una reducción del volumen de sustancia gris y aumento relativo de la sustancia blanca, en el autismo ocurre lo contrario (Mitelman, Bralet, Haznedar, Hollander, Shihabuddin et al., 2016).

En cuanto a las distinciones fenomenológicas destaca un estudio de Rumsey et al., (1986), en donde identifican tasas elevadas de pobreza del discurso, bloqueos y perseveración en personas con TEA (Rumsey et al., 1986). Luego, en el 2001, Blackshaw y colaboradores evidenciaron puntuaciones elevadas en escalas de paranoia en personas con síndrome de Asperger y estas fueron menos elevadas que en psicóticos, pero más que en personas sanas (Blackshaw, Kinderman y Hatton, 2001). Estos resultados fueron replicados por Craig y colaboradores (2002), en un estudio también con pacientes con SA. Ninguno de los dos estudios encontró alteraciones en pruebas de atribuciones causales de los eventos, alteraciones que sí se encuentran en psicóticos. Ambos estudios concluyen que, si bien se pueden observar ideaciones paranoides en personas con autismo, éstas no parecen tener el mismo origen neuropsicológico que las vistas en pacientes con trastornos psicóticos (J. Craig, Hatton, F. Craig y Bentall, 2004).

En cuanto a reportes de casos, Dossetor (2007), reporta una serie de cinco casos en el de personas autistas que consultan por sintomatología psicótica. En ninguno de los casos se diagnosticó un trastorno del espectro esquizofrénico. Comenta el autor de los distintos fenómenos pseudo-psicóticos que se pueden observar en estos pacientes y que se deben, en su mayoría, a procesos de pensamiento idiosincráticos, malas interpretaciones de las emociones e intenciones ajenas, uso particular del lenguaje y pensamientos estereotipados. Discute, además, que en la mayoría de los casos se observan niveles elevados de ansiedad así como

síntomas afectivos como causa de los síntomas psicóticos. Termina relatando cómo, aunque es posible, la verdadera comorbilidad de esquizofrenia y trastornos del espectro autista es menos frecuente que la ansiedad y los síntomas afectivos (Dossetor, 2007).

Finalmente, este año Cashin (2016), publica un reporte de caso de un trastorno psicótico agudo en un paciente con un trastorno autista. El mismo se trató de una psicosis reactiva a un estresor reciente. El autor destaca cómo los fenómenos psicóticos en el autismo se ven con más frecuencia en situaciones de estrés y ansiedad elevados y en trastornos afectivos, siendo menos frecuentes los trastornos del espectro esquizofrénico.

Así, la literatura internacional, a lo largo de las décadas ha demostrado que los trastornos autistas comparten muchas similitudes con la esquizofrenia en algunos dominios sintomáticos, que comparten áreas afectadas en estudios de neuroimagen así como algunas alteraciones genéticas. Los hallazgos en cuanto a la fenomenología de los síntomas psicosis en el autismo son de especial utilidad en el análisis de estos casos y proveen herramientas para el diagnóstico diferencial.

1.3.2 Nacionales

En Costa Rica no existen estudios analíticos o descriptivos específicos sobre la incidencia, prevalencia, factores de riesgo asociados o guías de manejo para la atención de pacientes autistas con trastornos psicóticos. Tampoco hay en nuestro medio reportes de casos clínicos, estudios transversales o longitudinales, ensayos clínicos o revisiones sistemáticas en relación con este tema. De ahí la importancia de generar más trabajos investigativos sobre el tema que sienten la base para futuros estudios más ambiciosos en nuestro país.

2 Marco Teórico

2.1 Generalidades

La esquizofrenia es un síndrome clínico, heterogéneo, de etiología desconocida y que comprende una serie de dominios psicopatológicos diversos que varían de paciente a paciente (Lin, Wardenaar, Pontillo, de Crescenzo, Mazzone et al, 2016). Es frecuente que la presentación clínica y el pronóstico se hayan relacionado con múltiples factores clínicos y sociodemográficos. Resultados de previas investigaciones apuntan a una diferencia clínica y pronóstica entre aquellos pacientes que iniciaron la psicosis en la adultez (>18 años) o en la adolescencia o niñez (<18 años). Estudios indican que los últimos tienden a tener un curso más severo, más impedimentos sociales y del neurodesarrollo premórbidos, mayor duración de psicosis no tratada (DPNT), mayor carga genética y más síntomas negativos (Lin et al., 2015; Paruk, Jhazbhay, Singh, Sartorius y Burns, 2015).

En el estudio de Primer Episodio Psicótico en Niños y Adolescentes en España (CAFEPS, por sus siglas en inglés), se encontró una relación inversa entre la edad del primer episodio y la severidad de los síntomas. Dicho estudio no encontró diferencia entre el estatus socioeconómico y la severidad de los síntomas.

Dada la heterogeneidad clínica, las psicosis de inicio antes de la adultez se han clasificado en psicosis de inicio temprano (<18 años y >13 años) y de inicio muy temprano (<12 años) (Lin, et al., 2016). La utilidad de esta división aun no es clara y falta más investigación al respecto para definir una edad corte más adecuadamente. Los estudios hasta el momento han señalado un peor pronóstico y mayor deterioro en las psicosis de inicio muy temprano, lo que mantienen el interés en sistemas de clasificación (Lin et al., 2016). De ahí que aún hace falta más

investigación para lograr detallar cuáles son las características clínicas y los factores de riesgo y protectores en los cuales se puede incidir para mejorar la calidad de vida y el funcionamiento general de esta población, según las necesidades de este grupo etario particular.

Las características clínicas y sociodemográficas de los adolescentes que se presentan con un primer episodio psicótico han sido menos estudiadas y descritas que en los adultos. Otros autores se propusieron encontrar aquellos factores de riesgo más significativos en los primeros episodios psicóticos de inicio temprano para el desarrollo de trastornos del espectro esquizofrénico. Utilizaron información de un estudio de cohorte prospectivo de dos años de duración. Encontraron que las variables clínicas como mayor severidad de síntomas negativos y de desorganización del pensamiento, alucinaciones y pobre insight, así como variables neuropsicológicas como pobre atención, coordinación motora y cognición global, mostraron el mayor valor predictivo para trastornos del espectro esquizofrénico (Piña-Camacho, García-Prieto, Prellada, Castro-Fornieles, González-Pinto et al., 2014).

La estabilidad diagnóstica se ha discutido y estudiado bastante. Se ha encontrado, en estudios con niños y adolescentes, que el diagnóstico más frecuente al inicio de una enfermedad psicótica era de TEE seguido por trastorno afectivo bipolar. La estabilidad diagnóstica a dos años en general era de un 63.9%. Para el TAB fue de un 02.31% y para trastornos esquizofrénicos del 90%, 37,5% para trastornos depresivos y 11,79% para trastorno psicótico no especificado (Castro-Fornieles, Baeza, de la Serna E, Gonzalez-Pinto, Parellada et al., 2011).

Cotton et al., compararon las características del primer episodio psicótico en pacientes con trastorno esquizo afectivo y pacientes con esquizofrenia y encontraron que lo últimos tendían

a tener una mayor edad de inicio, mayor duración de síntomas prodrómicos, mayor duración de psicosis no tratada y síntomas más severos al ingreso (Cotton, Lambert, Schimmelmann, Mackinnon, Gleeson et al, 2013).

También se ha mostrado en un grupo de pacientes con diagnóstico de trastorno esquizofreniforme que los mismos mantenían un estatus de remisión a los 24 meses, y 13% fueron rediagnosticados como trastornos afectivos, a diferencia de un diagnóstico de esquizofrenia que tiende a permanecer estable en el 90% de los casos (Naz, Bromet y Mojtabai, 2002)

Si comparamos esto con los resultados de Singh et al., (2004), quienes estudiaron las categorías diagnósticas de los trastornos psicóticos transitorios y encontraron que estas categorías son poco estables y se traslapan entre sí (Singh, Burns, Amin, Jones y Harrion, 2004), veremos la importancia de estudiar estos desórdenes desde sus inicios ya que este fenómeno puede indicar que la evolución no está definida y podría ser modificada al modular algunos factores biológicos o socio ambientales. Parecidas conclusiones obtienen Castagnini y Berrios en una revisión similar (Castagnini y Berrios, 2009).

Ciertamente, factores ambientales han sido identificados. Se han mencionado entre otros antecedentes heredo familiares de TEE, complicaciones obstétricas durante el nacimiento, nacimiento durante los meses de invierno en ciertos países, psicotrauma, urbanicidad, estatus migratorio. Así mismo, el consumo de sustancias, la más estudiada, cannabis. O'Donaghe et al., (2015) encontraron que el consumo de cannabis y antecedente de complicaciones perinatales predicen un inicio más temprano de psicosis. Factores como urbanicidad, estatus socioeconómico, lugar y momento de nacimiento no predecían inicio temprano, pero se

observó que múltiples factores tenían un efecto acumulativo (O'Donaghe, Lyne, Madigan, Lane, Turner et al., 2015).

Se han relacionado algunos factores como de riesgo, en especial en la historia del desarrollo, para psicosis o TEE. Un estudio determinó que la presencia de preclamsia, el bajo peso al nacer, uso de fórceps, historia parental de psicosis, necesidad de incubadora al nacimiento, estaban asociadas con temprano inicio de psicosis. De ellas, bajo peso al nacer y uso de fórceps fueron las que más se asociaron. Uso de drogas estimulantes en los padres se relacionó con el inicio temprano de psicosis no así el uso de otras sustancias, aunque comúnmente son usadas simultáneamente, como discuten los autores (Rubio-Abadal, Ochoa, Barajas, Baños, Dolz et al., 2015)

Los síndromes premórbidos tienen un rol importante en la clínica e investigación. Han sido llamados síndrome de psicosis atenuada o síntomas básicos. La presencia de estos, además de deterioro funcional (con antecedentes hereofamiliares positivos por psicosis, engloban el término ultra alto riesgo para psicosis. Criterios de alto riesgo se han asociado a una tasa de conversión a psicosis del 29% (Cascio, Saba, Hauser, Lammers, Al- Yadiri et al., 2015).

Se ha intentado, en los últimos años, encontrar un marcador biológico confiable para inicios de trastornos psicóticos. En un metaanálisis de Chaumette et al., se evalúa la evidencia disponible. Se encontró que en los individuos con ultra alto riesgo para psicosis, los niveles de cortisol en ayunas se encontraban elevados con respecto de controles. No así en pacientes que ya habían sufrido su primer episodio psicótico. Los estudios deben ser reinterpretados y replicados pero por el momento no es fiable como marcador para primeros episodios psicóticos

la elevación del cortisol en ayunas (Chaumette, Kebir, Mam-Lam-Fook, Morvan, Bourgin et al., 2016).

Dado que la hipótesis neurodesarrollista de la esquizofrenia ha tomado relevancia en los últimos años, algunos estudios se han enfocado en los déficits del neurodesarrollo que puedan presentar estos pacientes. Investigadores en un estudio en treinta y seis personas con psicosis de inicio temprano comparados con treinta y seis personas con diagnóstico de migraña como controles, encontraron que las primeras tuvieron significativamente más problemas en el desarrollo social, trastornos de aprendizaje, coeficiente intelectual menor y disfunciones motoras menores (Petruzzelli, Margari, Craig, Campa, Martinelli et al., 2015).

Estudios de neuroimagen, genéticos, histológicos, longitudinales o post-mortem han evidenciado la relación entre los cambios del neurodesarrollo con la aparición de trastornos psicóticos. De forma especialmente interesante para los propósitos de este trabajo es la relación de algunas de las características genóticas de los TEE con los TEA.

Los trastornos del espectro autista y los del espectro esquizofrénico tienen una larga historia de asociación de los unos con los otros. Sin embargo, hay poca consciencia clínica del hecho y los fenómenos sensorceptivos y trastornos del pensamiento que se presentan en las personas con trastornos del espectro autista, son poco conocidos, estudiados y reconocidos en la práctica clínica y de rehabilitación. Así mismo, se mantiene como un problema en la actualidad al considerar el traslape de las manifestaciones observables de ambas entidades.

Por ejemplo, los rasgos autistas se empezaron a describir en pacientes esquizofrénicos. Así mismo, los rasgos esquizotípicos de personalidad, que se estudian actualmente a la par de los trastornos esquizofrénicos, mantienen mucha semejanza con los rasgos autistas especialmente

en la tendencia a preferir la introversión, el poco contacto social, dificultades en la comunicación, ideas idiosincráticas reconocidas por otros como extrañas y a veces inflexibles. Esto se amplía al conocer que los TEA y los TEE comparten, desde etapas tempranas del desarrollo, similitudes en las dificultades en las habilidades de cognición social, reconocimiento de emociones, teoría de la mente; así como problemas motores menores. También la investigación genética ha demostrado que ambos espectros clínicos comparten mutaciones en algunos genes, lo que apoya aún más la idea de que hay una relación cercana entre estas dos entidades, aunque en la clínica descriptiva se logre diferenciar bien, en muchos casos, entre ambas.

2.2 Historia

Desde que Bleuler acuñara el término “autismo” para referirse a una serie de características que observó en pacientes con lo que se conocía como *dementia praecox*, descrita por Kraepelin treinta años antes, y a los que él mismo ayudaría a darle el nombre por el que se le conoce en la actualidad, esquizofrenia, distintos autores e investigadores han traído nuevos conceptos acerca de estos fenómenos clínicos, algunos en busca de clasificaciones estrictas y claras, y otros, los más modernos, tras el posicionamiento de los síntomas en continuums fenotípicos (Cashin, 2016).

A partir de las primeras clasificaciones, se notan algunas particularidades que mantienen la controversia y los problemas a la hora de hacer investigación en estos temas. Primeramente, los síntomas de “autismo”, viéndose como fenómeno y no como entidad clínica, como se dijo, inician con descripciones de Bleuler. Él los mostró como manifestaciones específicas de pacientes, en ese entonces diagnosticados como esquizofrénicos, caracterizados por una

tendencia hacia el mundo interno, manifestada por poca reciprocidad social, dificultades en la comunicación verbal que llegan hasta la alogia. El mismo Bleuler popularizaría el término a inicios de los años veinte del siglo pasado (Cashin, 2016)

Como se observa, inicialmente se substrajo un pequeño grupo de síntomas de una entidad clínica que se consideraba como única y distintiva de otras para crear un nuevo concepto. Este concepto sería usado por Kanner y Asperger a finales de la década de los treinta e inicios de los cuarentas para crear una nueva entidad clínica, separada de la esquizofrenia.

Tanto Kanner como Asperger utilizaron la palabra autismo para definir los conceptos básicos de lo que hoy se conocen como TEA en sus estudios de psicopatología en niños. Kanner habló de una perturbación autística del contacto afectivo, mientras que Asperger de psicopatía autística. El trabajo del último permanecería oculto durante la post-guerra hasta que fuera rescatado por Wing y publicado en inglés en 1981. Así, la relación y las características compartidas con la esquizofrenia se perdieron por un tiempo (Cashin, 2016). Gracias en parte a la influencia de Kanner, los límites que definían el autismo permanecieron relativamente rígidos. Algunos cambios ocurrieron en consideración con el elemento de discapacidad intelectual. Kanner inició describiendo niños con inteligencia en general normal; sin embargo, tan solo unos años después se adoptó concepción de que la mayoría tenían alguna discapacidad intelectual. Wing retoma los estudios de Asperger y acuña el término síndrome de Asperger que incluyó a personas con habilidades cognitivas normales o superiores al promedio. También se comenzó a definir la tríada del autismo o tríada de Wing, que incluyó problemas en lenguaje-comunicación, flexibilidad e imaginación y en interacción social (Nylander et al., 2008). Durante muchos años se hicieron esfuerzos desde la neuropsicología para tratar de

definir los límites claros entre estas dos entidades, el síndrome de Asperger y el autismo como lo describió Kanner. Este objetivo probó ilusorio, en especial al tomar en cuenta dificultades diagnósticas para los clínicos, ya que en la tercera y cuarta versiones del Manual Diagnóstico Estadístico de trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III y IV, por sus siglas en inglés) los plasmaba como dos desórdenes mutuamente excluyentes (Cashin, 2016).

También es interesante desde el punto de vista histórico cómo han sido vistos los trastornos esquizofrénicos de inicio temprano. Mucho del interés temprano en estas situaciones clínicas nació del intento de hacer diagnóstico diferencial entre trastornos psicóticos y autismo en población infantil, dado que en esta población las presentaciones clínicas tienden a ser distintas a las del adulto, algunas, difíciles de distinguir de trastornos del desarrollo, en especial si la anamnesis de los casos es dificultosa (Nylander et al, 2008).

Hasta los años setenta del siglo pasado, los términos autismo y psicosis infantil eran utilizados intercambiamente, casi como sinónimos, incluso, sinónimo con la esquizofrenia infantil. Los investigadores del momento optaron por dividir las “psicosis infantiles” según la edad de aparición.

Conforme se ha avanzado en investigación y conocimiento de estas entidades, se ha podido realizar una distinción bastante clara entre las psicosis y los trastornos autistas. En el DSM-II, el autismo era referido como esquizofrenia, de tipo infantil y era caracterizado por comportamiento atípico y retraído, falla para desarrollar una identidad aparte de sus madres y un desequilibrio en general, inmadurez y tener un desarrollo inadecuado. Sin embargo, trabajo realizado post-DSM-II por Kolvin y otros investigadores, evidenció que algunos trastornos

con síntomas de autismo, en especial trastornos con psicosis prevalente que iniciaban antes de los trece años, podrían tratarse de esquizofrenia infantil o de inicio muy temprano, entidad que parecía distinta al autismo en estos aspectos. En 1971, Kolvin publicaría su famoso artículo *La fenomenología de los trastornos psicóticos*, un estudio de treinta y tres niños británicos, doce de los cuales presentaban psicosis que inició antes de los trece años. Menciona algunas características clínicas y hace hincapié en las alteraciones del neurodesarrollo, pre psicóticas, de estos pacientes. Estos y otros estudios ayudarían a mantener a ambos síndromes clínicos como dos entidades separadas (Dossetor, 2007).

El término trastorno generalizado del desarrollo fue introducido en la tercera versión del DSM en 1980. Se incluyó el “autismo infantil” como una de sus categorías principales, junto con el mencionado Síndrome de Asperger. El DSM-IV mantiene esta clasificación utilizando todavía el término general de trastorno generalizado del desarrollo y no es sino hasta la publicación del DSM-V en el 2013 cuando, oficialmente para la Academia Americana de Psiquiatría, se eliminan las fronteras diagnósticas y se define a los trastornos autistas como incluidos en un espectro de presentación clínica (Cashin, 2016; Nylander et al., 2008).

El término TGD, en el DSM-IV incluía varias entidades como el síndrome de Rett, el autismo per se, el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil y el TGD no especificado. Se estableció la salvedad que para diagnosticar EIT y TGD el último debía presentar, además, discurso desorganizado como disgregaciones frecuentes o incoherencia en las ideas, así como alucinaciones y delirios por al menos un mes. En la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión (Organización Mundial de la Salud, 1992) no menciona ninguna consideración especial para diagnosticar EIT y TGD (Dossetor, 2007). Cabe destacar

que en el DSM-V se engloba al TGD dentro de los TEA (American Psychiatric Association, 2013)

La existencia de alteraciones en ciertas áreas del neurodesarrollo en la esquizofrenia no es un concepto nuevo y la esquizofrenia actualmente es considerado un trastorno del neurodesarrollo. Múltiples estudios han confirmado hallazgos de problemas en neurodesarrollo que precedían a síntomas psicóticos. Entre ellos déficit en el desarrollo motor, del lenguaje (producción, comprensión, articulación, mutismo) y socialización, así como también déficits cognitivos (Rapoport, Chaves, Greenstein, Addington y Gogtay, 2009).

Cabe destacar que un grupo de niños que presentan alteraciones en el neurodesarrollo, que usualmente son clasificados como TGD-no especificado, podrían ayudar a encontrar el eslabón perdido entre la psicosis y el autismo. Se trata del concepto del Trastorno del Desarrollo Múltiple Complejo (MCDD, por sus siglas en inglés). Se observa en jóvenes de doce a dieciocho años, con sensibilidad alterada para diversos estímulos, incluidos estímulos sociales, trastorno del pensamiento, ideas bizarras o mal organizadas, afecto inapropiado y labilidad afectiva. Incluso, se ha observado que estos pacientes presentan menos dificultades en sus habilidades sociales que aquellos con TEA. Sin embargo, mayores trastornos de regulación afectiva y del pensamiento. Se ha visto que por encima de un 22% a 65%, de estos pacientes convierten a un trastorno psicótico en la adolescencia tardía o en la adultez temprana (Rapoport et al., 2009).

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, es claro que la psicosis y el autismo han compartido síntomas e incluso, han sido agrupados bajo el mismo trastorno durante varios años. Algunas hipótesis para esto se basan en que ambos pueden ser dos subtipos de un mismo trastorno, que

comparten ambos dominios sintomáticos aunque sean entidades separadas, que son formas alternativas del mismo desorden, que hay causalidad compartida que termina en trastornos distintos, o si se quiere, un modelo dimensional donde se puede ver al autismo y psicosis como dos extremos de un mismo espectro (Rapaport et al., 2009; Mitelman et al, 2016).

2.3 Trastornos del espectro esquizofrénico: neurodesarrollo y conectividad

La esquizofrenia es un síndrome clínico con diversas manifestaciones, y muchos no la consideran una sola enfermedad, sino un síndrome clínico amplio de probable etiología multifactorial (Nylander et al., 2008). Uno de los modelos modernos de la etiopatogenia de la esquizofrenia se basa en la teoría neurodesarrollista. En esta también se han incluido los trastornos autistas y la discapacidad intelectual. Se basa en la hipótesis de que la enfermedad como tal es la culminación de un proceso de neurodesarrollo disfuncional que empezó años antes del inicio de los síntomas clásicos de la misma. Este proceso de desarrollo del SNC aberrante inicia desde el crecimiento embrionario y abarca la migración, proliferación, mielinización, arborización y poda neuronales. Cada uno de estos procesos toma su mayor importancia en una etapa distintiva del desarrollo. Así, la migración y proliferación ocurren casi en su totalidad antes del nacimiento y, en el otro extremo, la última poda tiende a ocurrir en la adultez temprana.

Distintas investigaciones en la última década apoyan esta hipótesis; sin embargo, hacen énfasis en que un modelo dimensional de psicosis estaría más acorde con la evidencia encontrada que un modelo categorial. Estudios longitudinales comparativos, genéticos y de neuroimagen con controles sanos han arrojado evidencia importante, así como estudios genéticos e histológicos post-mortem.

Como se mencionó al inicio, se ha demostrado que niños que llegan a desarrollar esquizofrenia presentan menor funcionamiento cognitivo y motor en la infancia que sus pares sanos (Petruzzeli et al., 2015, Rapoport, 2012). Sin embargo, los trastornos tempranos de la cognición, lenguaje y aprendizaje se asocian con psicopatología en general en el adulto y también son comunes en la población general y por esto podrían no ser útiles como predictores de TEE, si no, de posible psicopatología no especificada en el futuro.

Las personas con esquizofrenia exhiben una serie de alteraciones en la cognición social, teoría de la mente, reconocimiento de rostros, y en reconocer las emociones propias o de otras incluso de forma pre psicótica (Pinkman, Hopfinger, Pelphrey et al., 2008). Estas dificultades también se han descrito ampliamente en personas autistas. Incluso se han relacionado con la esquizotipia, en donde se ha evidenciado problemas en la comprensión facial de emociones (Brown y Cohen, 2010). Se ha demostrado que personas con rasgos esquizotípicos y autistas tienen dificultades para reconocer las emociones de otros basándose en expresiones faciales, marcha o postura (Blain, Peterman y Park, 2016)

La literatura más reciente rescata algunos estudios longitudinales, uno de ellos realizado en Gran Bretaña, en el cual síntomas psicóticos fueron examinados en una cohorte de más de dos mil niños británicos desde la edad de los 5 años, con evaluaciones continuas hasta los 12 años. Encontraron presencia de síntomas psicóticos en el 5% de ellos, cantidad cinco veces mayor que la prevalencia de esquizofrenia en la población general. Muchos de estos se presentaron en casos de trastornos de humor y disociales. Así mismo, los síntomas psicóticos eran familiares y heredables, se asociaron a condiciones adversas de crecimiento, funcionamiento cognitivo debilitado, residencia urbana y bajo peso al nacer (Rapoport et al., 2012). Esta

evidencia apoya la idea de que los síntomas psicóticos se presentan en un continuum en gran parte de la población y que factores ambientales y biológicos del neuro desarrollo interactúan entre sí para producir resultados particulares en un individuo determinado, algunos de ellos llegando finalmente a un TEE.

Estudios longitudinales usando técnicas de neuroimagen como resonancia magnética nuclear funcional (RMNf), imágenes con tensor de difusión (ITD), y estudios de imagen/genética, aportan más evidencia de que hay alteraciones neuronales identificables en etapas tempranas del desarrollo en estos pacientes y durante los primeros años de inicio de la enfermedad que cada vez son más específicas para TEE.

Un estudio cohorte prospectivo, naturalístico, multicéntrico, realizado en centros de atención psiquiátrica infanto juvenil en España entre el año 2003 y el año 2005, mostró cambios significativos en morfología cerebral en adolescentes con primer episodio psicótico comparados con controles sanos de su localidad. Se trató de una etapa del Child and Adolescent First Episode of Psychosis Study (CAFEPs), investigación que pretende dilucidar características clínicas, factores pronóstico, especificidades diagnósticas y cambios fisiopatológicos cerebrales en pacientes durante los primeros dos años luego de un primer episodio psicótico de inicio temprano. Se realizó RMN morfológica con énfasis en los lóbulos frontal, parietal y temporal así como los volúmenes de sustancia gris (SG) y de líquido céfalo raquídeo (LCR). Los pacientes fueron divididos entre aquellos con diagnósticos del espectro esquizofrénico, bipolar y otras psicosis no especificadas. En total se estudiaron ciento diez individuos con PEP y noventa y ocho controles sanos (Arango, Rapado-Castro, Reig, Castro-Forniels, González-Pinto et al, 2012).

Encontraron que pacientes con TEE mostraron la mayor reducción en el volumen de sustancia gris del lóbulo frontal, así como mayor incremento en el volumen del líquido céfalo raquídeo (LCR), en especial en el lóbulo frontal izquierdo. La disminución global de la sustancia gris, un poco más marcada en el lóbulo parietal izquierdo, también fueron significativas comparado con los controles. Los autores también demostraron que la reducción de la SG frontal izquierda se asocia a más hospitalizaciones y el aumento del volumen del LCR con la severidad de los síntomas negativos. Aquellos diagnosticados con un trastorno del espectro bipolar no mostraron diferencia comparados con individuos sanos (Arango et al., 2012). Como discuten los autores, estos resultados se han replicado en estudios transversales con pacientes esquizofrénicos y pacientes con enfermedad bipolar, tanto adolescentes como adultos, mostrando consistencia en las manifestaciones de la enfermedad en el tiempo.

Para lograr evidenciar la presencia o no de alteraciones en el proceso de desarrollo neuronal normal relacionados con la esquizofrenia, resulta interesante volcar la mirada hacia los casos de inicio muy temprano ya que se puede observar la evolución de los cambios neurológicos desde los inicios, poco afectados por la evolución de la misma o por los efectos de los tratamientos implementados; así como comparar los resultados con los de pares sanos o considerados de alto riesgo para psicosis o esquizofrenia como hermanos de los afectados, en especial hermanos gemelos, mono o bicigóticos.

Los estudios longitudinales con niños diagnosticados con EIT revelan una onda de dinámica de pérdida de sustancia gris acelerada, también, expansión ventricular progresiva y reducción del volumen hipocampal. Se ha encontrado que esta onda de pérdida de SG tiende a iniciar en los lóbulos parietales y procede hacia adelante a afectar el lóbulo prefrontal dorsolateral y

la corteza temporal incluyendo el giro temporal superior ya en los años de adolescencia. Así mismo, hay una progresión de superior a inferior en las zonas mediales. Esto concuerda interesantemente con el patrón de poda neuronal normal, que se manifiesta como una pérdida menor de SG y ocurre naturalmente en el neurodesarrollo (Gogtay, Greenstein, Lenane, Clasen, Sharp et al, 2007).

Gogtay et al., (2008), evaluaron el crecimiento de la materia blanca en pacientes con esquizofrenia de inicio muy temprano, definida como inicio de los síntomas psicóticos antes de los trece años. Se siguió a un grupo de doce niños con EIT y a doce controles sanos. Realizaron mapas tridimensionales de las tasas de crecimiento local de materia blanca usando técnicas de registración elástica de imágenes. Los pacientes con EIT tuvieron 2,2% menor crecimiento de materia blanca por año que los controles sanos. Las mayores diferencias se encontraron en el hemisferio derecho. Esto se explica por una menor tasa de crecimiento de la sustancia blanca en el hemisferio derecho que en el izquierdo registrada en EIT pero no en controles sanos. Las tasas de crecimiento llegaron a 2,6% al año en los niños sanos y a un 1,3% en aquellos con EIT. Las tasas de crecimiento se redujeron en todo el cerebro pero mostró una progresión de atrás hacia adelante (de parietal a frontal). Este efecto no se asociaba a un coeficiente intelectual bajo, como podría esperarse (Gogtay, Leow, Klunder, Lee, Chavez et al, 2008).

Otros estudios en personas con EIT muestran que este patrón de reducción de SG en la adolescencia tiende a volverse más localizado en los lóbulos temporal y frontal al llegar a la edad de veinte años, como es visto en pacientes adultos, esto sugiere una continuidad en las características de las lesiones de la juventud a la adultez (Rapoport et al., 2012). El mismo

autor menciona que estudios prospectivos de imagen de personas no psicóticas, hermanos de pacientes con EIT han mostrado un patrón de déficit en SG a nivel prefrontal y parietal que tiende a normalizarse en la entrada de la adultez/adolescencia tardía, dándole más fuerza a la teoría de que existen alteraciones identificables, incluso en períodos del desarrollo que anteceden por varios años al primer episodio psicótico (Rapoport et al., 2012).

Un análisis transversal con quince hermanos sanos de EIT mostró reducción de la SG relativa a treinta y dos controles sanos donde la diferencia más grande se encontró en el lóbulo parietal. Otra investigación que midió el grosor cortical en hermanos sanos de EIT comparando con pares sin esta característica, concluyó que los primeros tenían déficits en grosor de SG de predominio prefrontal izquierdo y temporal bilateral, así como menores alteraciones en corteza prefrontal derecha y parietal inferior. Cabe destacar que la diferencia de estos hermanos sanos con los controles desapareció al llegar a la edad de veinte años (Gogtay et al., 2007), a diferencia de sus hermanos enfermos en donde no solo la pérdida de SG es mucho más marcada si no que tiende a estabilizarse al llegar a la adultez a la zonas prefrontales y temporal superior, patrón que se ve con más frecuencia en el adulto (Gogtay et al., 2007). Esto sugiere la presencia de factores protectores, o de “resiliencia” biológica que protegen a estos hermanos sanos de desarrollar la enfermedad. Elementos tal vez relacionados con plasticidad neuronal, o bien, la ausencia o presencia de un factor ambiental nocivo o protector, según el caso.

También la sustancia blanca (SB) se ve afectada incluso en individuos sanos, pero con riesgo familiar de EIT. En el 2012 se realizó un estudio longitudinal a cinco años comparando niños y adolescentes familiares de pacientes con EIT con controles sanos. Los estudiados fueron divididos en grupos etarios. Sólo el grupo etario de siete a catorce años, demostró un

crecimiento enlentecido de la SB. Los otros grupos etarios fueron adolescentes de catorce a dieciocho años y adultos jóvenes de 18 a 28 años. Este enlentecimiento fue más prominente en los lóbulos parietales, particularmente en el izquierdo e, interesantemente, se normalizó cuando los estudiados llegaban a la adolescencia tardía. Esto es similar a lo encontrado en la pérdida aumentada de SG (Gogtay, Hua, Stidd, Boyle, Weisinger et al, 2012).

Estudios de imagen prenatales y en los primeros años de vida también han dado información valiosa. Algunos han evaluado el grosor cortical en los dos primeros años de vida, cuando la SG aumenta en un 182%. Un estudio evaluó a la prole de madres con TEE (esquizofrenia y trastorno esquizo afectivo) y encontró que estos niños, pero no las niñas, tenían un aumento en el volumen del LCR, mayor volumen intracraneal, mayor sustancia gris total y volumen de los ventrículos laterales comparados con hijos de madres sanas. (Gilmore, Kang, Evans, Wolfe, Smith et al, 2008).

Estos resultados parecen contra intuitivos ya que como se ha visto en los TEE se ve una reducción exagerada de la SG durante el proceso de desarrollo comparado con individuos sanos. Cabe mencionar aquí que se han mostrado análogas características en niños de edad similar, luego diagnosticados con autismo. Actualmente, este es considerado un hallazgo frecuente en el autismo (Gilmore et al., 2008). Resultados como estos arrojan más luz acerca de la posible relación entre los TEE y los TEA.

La evidencia que se acumula de que hay una reducción de la SG mayor en estos pacientes apoya la hipótesis de que la esquizofrenia se puede ver como un desorden de conectividad. Esto ha sido apoyado por estudios que confirman una reducción de marcadores moleculares sinápticos en personas con esquizofrenia y menor densidad y complejidad de espinas

dendríticas en estudios patológicos post mortem (Glantz y Kewis, 1997; Glantz y Lewis, 2000).

Una variedad de estudios con RMNf han revelado una conectividad desordenada en redes complejas hipocampales, prefrontales y cerebelosas-talámico-prefrontales. También se ha demostrado en sujetos enfermos y sujetos sanos en alto riesgo para esquizofrenia, reducción de la efectividad de la conectividad entre el hipocampo y la corteza prefrontal en tareas de memoria de trabajo (Meyer-Lindenberg y Bullmore, 2011; Henseller, Falkai y Gluber, 2010). Esto ha sido apoyado por evidencia que muestra niveles reducidos de ARNm de transportadores de glutamato I y complejina II en personas con esquizofrenia (Eastwood y Harrison, 2005), así como niveles de RANm reducidos para la enzima GABA-sintetasa y un número reducido de interneuronas GABA en diferentes áreas de la corteza, sustentando la teoría de una sinaptopatía, es decir, una disfunción en las sinapsis que altera la conectividad normal de la corteza (Schmitt, Hasan, Gruber y Falkai, 2011).

Estos resultados se han intentado relacionar con los hallazgos en los receptores de glutamato para proponer una teoría de plasticidad sináptica anormal centrada en la disfunción de los receptores NMDA de glutamato que llevaría a disfunción de interneuronas GABA y posteriormente, a disfunción de otros sistemas de neurotransmisores (Stephan, Friston y Frith, 2010). Los procesos de potenciación a largo plazo locales y no locales, que se asocian con la actividad glutamatérgica y con el aprendizaje y la memoria, se han encontrado disminuidos en pacientes con esquizofrenia, así apoyan la hipótesis de la conectividad alterada por disfunción glutamatérgica (Hasan, Nitsche, Rein, Schneider-Axmann, Guse et al, 2011).

Modelos matemáticos intentan explicar la relación entre los llamados “nodos” (regiones cerebrales específicas) y los “filos” (correlación física de la conectividad entre distintas áreas). Se trabaja bajo el supuesto de que la red neuronal trabaja para maximizar la eficiencia y minimizar el gasto durante la comunicación. Reciente evidencia sugiere que estas funciones están bajo control genético. Estos hallazgos están acordes con la hipótesis de que puede ocurrir una poda neuronal excesiva en los TEE (Rapaport, 2012).

En resumen, podemos observar en pacientes esquizofrénicos y en especial, en la esquizofrenia infantil, evidencia de alteraciones en el neurodesarrollo, previas a la aparición de la psicosis, como dificultades en la expresión y comprensión del lenguaje, retrasos en el habla y en el desarrollo motor, dificultades en la socialización y comprensión de las emociones de otros. Los hallazgos neuroanatómicos más relevantes con disminución del volumen de sustancia gris en especial en lóbulos temporal, frontal y parietal más marcada en la niñez y que tiende a estabilizarse en la adolescencia, corresponde con el patrón de poda sináptica normal, y un crecimiento enlentecido de la sustancia blanca comparado con pares sanos, que puede ser consecuencia de una conectividad disfuncional. Esto parece ser evidenciado por estudios histológicos y de marcadores de función sináptica.

Así, la enfermedad parece representar un patrón exagerado de un proceso del desarrollo normal; es decir, la poda sináptica y reducción de la sustancia gris en la adolescencia, que se da de forma temprana y excesiva en estas personas y que conlleva primero a las alteraciones en el desarrollo motor, social y del lenguaje, y luego, cuando se llega a un nivel de conectividad muy bajo, da inicio a los síntomas de psicosis.

2.4 Autismo y neurobiología

Al autismo se le conoce actualmente como un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por déficits en la comunicación, interacción social recíproca y patrones de comportamiento e intereses repetitivos, ritualísticos o estereotipados, características que se considera son evidentes al menos desde los tres años. Como se ha discutido, actualmente se agrupan las distintas clasificaciones dentro del término trastorno del espectro autista, incluye al síndrome de Asperger, el autismo infantil clásico y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (Via, Radua, Cardoner, Happe y Mataix-Cols, 2011).

A este grupo heterogéneo de presentación clínica se diagnostica, exclusivamente, a partir del comportamiento. Sin embargo, actualmente hay investigación neurológica y neuroanatómica que apunta a cambios neurobiológicos distintivos en esta entidad. Incluyen cambios volumétricos específicos, cuantificados por RMN, cambios en sustancia gris y blanca específicos, conectividad de largo alcance entre diferentes áreas del cerebro por medio de estudios con imagen por tensor de difusión (ITD) y cambios en la microarquitectura cerebral evidenciados por estudios post mortem (Donovan y Albert, 2016).

Primeramente, los hallazgos de estudios de neuroimagen que apoyan la hipótesis del autismo como un trastorno del neurodesarrollo son importantes. Muchas regiones cerebrales han generado interés investigativo. Éstas incluyen el cerebelo, la amígdala, la corteza prefrontal, así como alteraciones de la conectividad y de la microarquitectura de la corteza cerebral.

Estos estudios han demostrado las distintas áreas afectadas por este neurodesarrollo disfuncional. Se han mencionado el cerebelo, amígdala, corteza frontal, alteraciones de la microestructura de la corteza y de la conectividad neuronal.

Via et al., (2011) realizaron un meta análisis en el 2011 en donde revisaron los estudios de neuroimagen en pacientes autistas en los últimos años. Se revisaron más de veinte estudios. Encontraron que pacientes con TEA tenían una reducción significativa de la SG en el complejo hipocampo-amigdalino bilateral, así como la precuña bilateral. Algunos aumentos en la SG a nivel frontal medial inferior. De forma importante no se encontraron diferencias morfológicas entre pacientes diagnosticados como autistas y aquellos con síndrome de Asperger (Via et al, 2011). Ciertamente, este es uno de los hallazgos que apoya la idea de no mantener a estos dos fenotipos clínicos como categorías diagnósticas separadas.

El cerebelo es un órgano que no solo está implicado en la coordinación del movimiento y la propiocepción. También juega un papel importante en funciones cognitivas superiores como el lenguaje, procesamiento cognitivo y regulación afectiva. En el cerebelo fue donde se encontró la primera alteración neuroanatómica en pacientes autistas: hipoplasia de los lóbulos centrales del vermis cerebeloso. Estudios volumétricos más actuales han demostrado volumen cerebelar reducido en lóbulo inferior del vermis, el crus I derecho y el lóbulo izquierdo VIIIB (Stoodley, 2014). Cabe destacar que no todas estas alteraciones se han encontrado en todas las muestras de pacientes en los diferentes ensayos. Algunos no han encontrado cambios en el volumen cerebelar y otros más bien han encontrado hiperplasia en algunas áreas (Donovan y Albert, 2016).

Probablemente esto se deba a que el autismo es un trastorno heterogéneo de fenotipos y genotipos variados y por tanto, los estudios deben ser más cuidadosos en el reclutamiento de voluntarios, buscar por manifestaciones clínicas heterogéneas para poder correlacionar aspectos conductuales específicos con diferentes áreas cerebrales afectadas.

Siguiendo esta línea, un estudio reciente reportó reducciones del volumen de sustancia gris en el lóbulo VII y crusI/II en pacientes con TEA y demostró también una correlación entre los hallazgos y la severidad clínica de una serie de alteraciones conductuales y cognitivas, que incluían interacción social deficitaria, comunicación y conductas repetitivas (D’Mello y Stoodley, 2015).

Uno de los cambios neuropatológicos más consistentes en estudios histológicos post mortem de estos pacientes es una reducción del número de células de Purkinje, principalmente en el arquicerebelo y en el neocerebelo pósterolateral. Se ha reportado que esta disminución es significativa hasta en el 79% de los casos de TEA. El volumen de estas células puede verse reducido hasta en un 25% y su densidad en un 24%. Dado que estas células representan la única aferencia del cerebelo hacia otras estructuras encefálicas, estos hallazgos permiten reflexionar sobre su posible papel en el autismo. Se ha notado actividad cerebelosa durante distintas pruebas cognitivas, así como durante la interacción social que requiere de mayor abstracción, uso de memoria autobiográfica episódica y formación de hipótesis. Así, al tratarse de un modulador de diferentes funciones neurocognitivas, estos mecanismos de comunicación entre el cerebelo y distintas estructuras cerebrales, regulan el adecuado funcionamiento de las distintas actividades ejecutivas y sociales (Donovan y Albert, 2016).

Otra estructura que provoca gran interés al estudiar la fisiopatología del autismo es la amígdala. Dada su importante función de controlar la respuesta emocional, el miedo, enojo, castigo-recompensa, reconocimiento facial y emocional y memoria emocional, la amígdala ha parecido un buen candidato para explicar varias características de las personas con autismo. Y

ciertamente muchos estudios han tenido resultados sugerentes de que juega un papel importante.

Shumann y Amaral (2006), han encontrado reducciones en el número de neuronas en la amígdala en estudios post-mortem en personas autistas comparadas con controles sanos, aunque el volumen total de la amígdala estaba conservado (Shumann y Amaral, 2006).

Shumann et al (2009), realizan estudios y reporta cambios en el tamaño relativo de la amígdala en niños. Por ejemplo, en un estudio con RM se demostró que niños con TEA presentaban un volumen de la amígdala derecha e izquierda aumentado relativo al volumen cerebral total. Interesantemente se correlacionó este hallazgo con el grado de déficit en su comunicación e interacción social. Así, otros estudios también han encontrado un aumento en el tamaño amigdalino en los primeros cinco años de vida de personas con autismo. Llama la atención que en individuos adolescentes esta característica ya no se ve (Shumann, Barns, Lord y Courchense 2009)

Todo parece llevar a la conclusión de que hay un aumento precoz del tamaño amigdalino en los primeros años de vida de personas con TEA, el cual, luego se normaliza para la adolescencia y después se puede incluso revertir hasta llegar a la adultez donde se ha encontrado un volumen amigdalino reducido en varios casos (Donovan y Albert, 2016).

El lograr explicar cómo estos cambios influyen en la sintomatología del autismo se torna complicado. Un estudio en primates demostró que esta estructura tiene un rol en los síntomas de ansiedad que se ven en personas con TEA, pero no se demostró mayor influencia en el funcionamiento social. Sin embargo, estudios más recientes han identificado subpoblaciones neuronales en la amígdala que juegan un rol en la sociabilidad. Hay grupos de neuronas

gabaérgicas, inhibitorias y glutamatérgicas excitatorias en la amígdala pósterodorsal medial. Las neuronas gabaérgicas promueven actividades sociales como el acicalamiento social y el apareamiento. Las neuronas glutamatérgicas promueven conductas asociales como el autoacicalamiento en lugar del acicalamiento social en primates (Hong, Kim y Anderson, 2014). Parece que estos dos grupos neuronales actúan de forma tal que el uno inhibe al otro, de forma antagonista. Esto parece apoyar la idea de un desbalance excitación/inhibición en la génesis del autismo (Donovan y Albert, 2016).

No es sorpresa tampoco que la corteza prefrontal, especialmente la región pre frontal reciba tanto interés de parte de los investigadores en el tema de autismo. La corteza frontal controla una serie numerosa de funciones cognitivas y socio emocionales. Estas incluyen planeamiento, toma de decisiones, memoria de trabajo, emociones, conducta social, aprendizaje y comunicación. Las alteraciones encontradas a este nivel incluyen cambios en la distribución y crecimiento de la sustancia gris, desorganización de la arquitectura cortical y conexiones neuronales deficientes (Donovan y Albert, 2016).

Uno de los hallazgos más frecuentes ha sido el crecimiento mayor y anormal de la sustancia gris del lóbulo frontal en los primeros años de vida.

Un estudio longitudinal con niños con TEA demostró que podían tener hasta un aumento del 7% del tamaño total del cerebro, comparado con controles hasta los 2,5 años de edad; además, un aumento de 10 y 5% en sustancia gris y blanca respectivamente, con el mayor aumento visto en las cortezas frontal, temporal y cingulada. Esto apoyó los resultados de estudios previos en donde se reportaba un sobre crecimiento que inicia antes de los dos años de edad (Shumann, Bloss, Barnes, Wideman, Carper et al, 2010).

Más recientemente se ha puesto atención a los cambios en el grosor cortical. Un estudio grande realizado en el 2011 examinó los cerebros de individuos de uno a cincuenta años y confirmó un sobre crecimiento de la corteza frontal en los primeros años de vida, seguida por una marcada reducción del tamaño cerebral en individuos con TEA (Courchesne, Campbell y Solso 2011). La mayoría de los estudios coinciden en un aumento en el grosor cortical en la niñez temprana seguida de una disminución en el crecimiento y detención del mismo en la niñez tardía que persiste en la adolescencia. Zielinsky et al., (2014) han reportado, en un estudio longitudinal con noventa y siete hombres con TEA y sesenta y siete sanos, normalización del grosor cortical eventualmente de los ocho a dieciocho años de edad, que era precedido por un rápido crecimiento de la corteza frontal en etapas más tempranas del desarrollo. Esto, cabe destacar, no necesariamente quiere decir una normalización de la funcionalidad (Zielinsky, Prigge y Nielsen, 2014).

Hay una controversia acerca de si es el grosor cortical o el área de superficie lo que se ve más afectado en los trastornos autistas. Un estudio en el 2016 midió el área de superficie cortical y el grosor de niños con TEA de 3 años y los comparó con controles sanos. Hubo un aumento significativo en el área de superficie, lo que no ocurrió con el grosor de la corteza. Entonces parece que el aumento del volumen cortical frontal se podría dar a expensas del área de superficie cortical y no tanto del grosor. Aun así, muchos autores consideran los cambios en el grosor cortical como uno de los cambios más constantes en autismo (Ohta, Nordhal y Osif, 2016).

En los últimos años, la información dada por los estudios clínicos, algunos ya mencionados, se ha ido sintetizando en busca de una teoría que unifique los hallazgos. Así, los hallazgos de

un aumento en el volumen de sustancia gris en lóbulos frontal, temporal y parietal, como la disminución en el volumen de sustancia blanca en estas áreas y en el cuerpo caloso, ha llevado a algunos a pensar que esta disminución puede darse a expensas de una mayor conectividad local en la sustancia gris cortical. Además, muchos de los genes asociados con el autismo codifican para proteínas implicadas en la sinaptogénesis, maduración y adhesión celular. Estudios histológicos han descrito ampliamente una microarquitectura celular en el neocórtex con una organización específica que está conformada principalmente por conexiones paralelas a la superficie de la corteza (Ecker, Ronan, Feng, Daly, Murphy et al, 2013). Es así como la microrarquitectura del neocórtex ha tomado importancia en los últimos años para muchos investigadores.

Los cuerpos neuronales en la corteza están organizados en lo que se conoce como microcolumnas en donde las neuronas se colocan una encima de la otra. Desde los años cincuenta del siglo pasado, Mountcastles demostró cómo estas columnas se comportaban como mini unidades de procesamiento de información mediante experimentos electrofisiológicos. Se cree que la organización en micro columnas provee una forma de tener mayor cantidad de conexiones neuronales utilizando menos axones, permite al mismo tiempo conexiones moduladoras más cercanas, especialmente importantes en tareas que requieren de mayor integración, memoria de trabajo, y funciones ejecutivas. Por ejemplo, se ha reportado un espacio reducido entre micro columnas en la corteza prefrontal dorsolateral en las áreas de Brodman 9 y 14 en estudios post-mortem (Donovan y Basson, 2016).

Contrastantemente también hay evidencia de mayor espaciamiento entre columnas en la corteza auditiva primaria y de asociación, así como en la corteza parietal y órbito frontal en

pacientes con TEA, particularmente en individuos jóvenes (McKavanagh, Buckley y Chance, 2015). Estos desarreglos en la estructura de la corteza pueden producir alteraciones de la conectividad como un desbalance excitación/inhibición en unas áreas y/o, procesos de hiperconectividad local e hipoconectividad a distancia (Donovan y Basson, 2016).

Una hipótesis ampliamente aceptada de la génesis del autismo es la del desbalance excitación/inhibición neuronal. Esta hipótesis pretende explicar algunos síntomas como las alteraciones en la socialización, cognitivas, emocional y conductual. Como se ha mostrado, distintos estudios han evidenciado una conectividad disminuida a larga distancia y una conectividad aumentada a nivel local. La razón excitación/inhibición puede ser afectada por agentes que causan la formación de las sinapsis (Casanova, 2007)

Este desbalance, según algunos autores, puede deberse a una disminución de la actividad glutamatérgica y un aumento, relativo o absoluto también, de la actividad gabaérgica. En el neocortex esta actividad está regulada por células piramidales glutamatérgicas excitatorias y neuronas inhibitorias gabaérgicas parvalbúmina (PV), positivas y es modulada por microcolumnas. Estas microcolumnas consisten en agregados neuronales y sus conexiones eferentes y aferentes (Casanova, 2007).

En los TEA hay una activación de la microglía, parches de corteza desorganizados y displasia cortical focal (neuronas piramidales más pequeñas, menor número de interneuronas). También se ha propuesto una alteración de la migración radial de las neuronas durante el neurodesarrollo temprano que resulta en heterotopias, es decir, distintos tipos celulares ubicados en lugares atípicos o anormales dentro de las minicolumnas (Uzunova, Pallanti y Hollander, 2015).

Así, muchos han denominado al autismo como una minicolumnopatía. Las heterotopias también pueden ser subependimarias y subcorticales donde se ha propuesto pueden ser la causa de crisis convulsivas, retrasos del neurodesarrollo, dislexia, trastorno obsesivo compulsivo y TEA. Así, esta minicolumnopatía, en el autismo, se ha caracterizado por presentar minicolumnas, más pequeñas, pero más agregadas entre sí. Estas alteraciones podrían causar un déficit del control inhibitorio, sobrecarga de las aferencias sensoriales y pobre discriminación de estímulos evidenciado por la actividad gamma oscilatoria alterada al EEG en locus frontales en estos pacientes (Casanova, El-Baz, Kamat, Dombrosk, Khalifa et al., 2013).

Interesantemente, el sistema inmunológico podría tener un rol modulador del balance excitación/inhibición. Antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) se han encontrado en dendritas y axones corticales durante el desarrollo neurológico. Estos regulan negativamente la densidad de dendritas, el establecimiento de conexiones neuronales, la fuerza de sinapsis excitatorias pero no de las inhibitorias. Las interleucinas IL-1B, IL-6 y FNT-a juegan un rol en la formación de sinapsis. FNT-a modula el tráfico de receptores AMPA a nivel de la glía y se ha visto que ratones tratados con niveles altos de IL-6 despliegan conductas autistas (Uzunova, Pallanti y Hollander, 2015).

En general el balance excitación/inhibición puede verse afectado por distintos factores como cantidad de receptores GABA y metabotrópicos e ionotrópicos de glutamato, concentraciones extracelulares de GABA y glutamato así como de oxitocina, reelina y Arc y niveles de estrógenos. También proteínas que participan en la transducción de señales intracelulares y moléculas de adhesión (Uzunova, Pallanti y Hollander, 2015).

El desbalance excitación/inhibición se ha propuesto que puede explicar o llevar a una serie de disfunciones ya descritos en el autismo. Entre ellas, plasticidad neuronal y aprendizaje alterados, crisis convulsivas debido al aumento de actividad glutamatérgica, anormalidades oscilatorias de la red neuronal como alteración de las oscilaciones gamma vistas en el EEG. Las oscilaciones gammas son necesarias para la sincronización de las descargas neuronales, en las redes neuronales y el procesamiento sensorial. Pueden tener un rol en la formación de memorias a corto y largo plazo, atención selectiva e integración multisensorial (Gandal, Edgar, Erlichman, Metha, Roberts y Siegel 2010).

También se han visto anormalidades del sistema visual como percepción visual atípica (sensibilidad a luz brillante, percepciones faciales atípicas), atribuidas a desbalance E/I en corteza occipital y parietal. Estudios han demostrado que durante la modulación contextual de estímulos visuales, los individuos con TEA no presentan oscilaciones tan marcadas de las ondas gamma como lo hacen individuos sanos. Esto puede indicar un déficit gabaérgico en estos pacientes (Snijders, Milivojevich y Kemmer, 2013).

La dispraxia general que se describe en estos pacientes también ha intentado ser explicada por el desbalance E/I. Los circuitos fronto-parietales y sus conexiones subcorticales son importantes en el aprendizaje de representaciones sensoriales de movimiento, y/o las secuencias motoras necesarias para ejecutarlos. Esto podría reflejar un desbalance en E/I en las conexiones fronto-parietales más específicamente en las cortezas motora y premotora. La praxis es asociada con disfunciones sociales, comunicativas y conductuales (Dziuk et al., 2007). Cabe destacar que el desbalance E/I no es púnico del autismo y se le ha propuesto un

rol en otros TDN's como el trastorno de déficit atencional y el trastorno obsesivo compulsivo (Uzunova, Pallanti y Hollander, 2015).

Un estudio de Ecker et al., (2013) pretendió evidenciar esta alteración de la conectividad al examinar las diferencias en las características geométricas incluyendo el área de superficie y las distancias entre áreas corticales. Bajo la hipótesis de que las alteraciones en la microarquitectura de la corteza se ven reflejadas en mediciones geométricas como la distancia geodésica entre un punto y otro de un área, los autores realizan estas mediciones en sujetos con TEA y sujetos sanos. Estas distancias, se pueden correlacionar con los costos de conexión, esto es, los costos para mantener una conectividad eficiente dentro del área cortical. Encontraron que estas personas tenían en promedio menores distancias entre zonas que proveen una mayor cercanía y conectividad celulares; o sea, que los costos de conectividad en un área cortical determinada en estos pacientes tienden a ser menores. Estos hallazgos fueron más notables a nivel fronto-temporal (Ecker et al., 2013).

Resulta más interesante que los autores lograron demostrar que estos hallazgos correlacionaban con la severidad de los síntomas de ritualismo y repetición de conductas en las zonas prefrontales, en la corteza somatosensorial, la corteza motora y premotora. También se hicieron hallazgos similares en las áreas responsables del circuito del “cerebro social” (lóbulo temporal anterior y giro fusiforme). Los investigadores observaron que se relacionaban a la severidad de la disfunción en habilidades sociales de los estudiados. Estas mismas regiones pueden también tener funciones relacionadas con la teoría de la mente, reconocimiento de rostros y de la motricidad biológica (Ecker et al., 2013).

Se ha sugerido que la función neuronal puede dividirse en una función segregativa y otra integrativa. Función segregativa quiere decir que distintas áreas cerebrales procesan distintas funciones neurocognitivas. La función integrativa se refiere a cómo distintas áreas del cerebro integran la información que procesan de forma individual. Es éste último aspecto el que ha recibido menos atención en los últimos años. Otros autores han tratado de distinguir entre conectividad estructural (la organización microanatómica de las conexiones interneuronales) y la conectividad funcional referida al estado de funcionalidad de esas conexiones, pues en general se define como qué tanto la actividad en un área correlaciona con la actividad en otra área (Horwitz, 2003). Así, un trastorno neuropsiquiátrico podría causarse por alteraciones en la organización microanatómica o en la funcionalidad de dicha conectividad.

Como se ha mencionado en este trabajo, las dos propuestas más apoyadas acerca de las características de la conectividad en el autismo es que puede haber una hipoconectividad entre áreas distantes del cerebro (interhemisférica por ejemplo) y una hiper conectividad local (dentro del mismo hemisferio o grupo neuronal).

En una revisión más reciente de Wass (2011) se señala evidencia que sustenta la teoría de que hay una velocidad de crecimiento aumentada de la sustancia gris en los primeros dos años de vida de sujetos autistas y la relaciona con los desórdenes de la conectividad neuronal. Como se ha discutido, esta tasa de crecimiento tiende a estabilizarse en edad escolar y a ser similar al de la población general en la adolescencia. Se hipotetiza que un crecimiento cerebral acelerado en los primeros años puede desembocar en un arreglo distinto de la conectividad cerebral. Esto se ha evidenciado parcialmente en estudios entre especies, indican que, en cerebros grandes, hay una mayor cantidad relativa de conexiones locales (intrahemisféricas)

que distantes (interhemisféricas). Esto parece corresponder con modelos computacionales en donde se prueba que las conexiones locales son relativamente menos caras que las de larga distancia, y esta diferencia en costo-efectividad es más marcada en cerebros con mayor crecimiento (Wass, 2011).

Estudios de análisis histológicos post mortem han revelado que sujetos con autismo presentaban mayor densidad de espinas dendríticas comparado con individuos sanos, en distintos tipos de dendritas y en distintas capas de la corteza cerebral (II, III y V), así como distintas regiones corticales (frontal, parietal y temporal). Se ha encontrado que las diferencias son más marcadas en la capa II, más superficial y de maduración más tardía, cuyas conexiones se establecen en los primeros años de vida post natal. A las células piramidales en la capa II se les ha implicado en mediar las comunicaciones entre neuronas en un mismo hemisferio. Curiosamente, las células de la capa V solo presentaron mayor densidad de dendritas en el lóbulo temporal y no en el frontal o parietal. Las diferencias no se dieron en todos los pacientes con autismo. Al controlar por edad, se vieron en siete de diez estudiados (Hustler y Zang, 2010).

También parece encontrarse una predominancia en ciertas áreas de esta hiper/hipoconectividad. Los hallazgos más importantes se han visto en los lóbulos frontal y temporal, y con menor importancia en el parietal y en el occipital. Esta diferencia se ha tratado de explicar observando diferencias en el neurodesarrollo. Al momento del nacimiento las áreas somatosensorial y visual primaria están desarrolladas en un 33% y a los dos años en un 100%. Las células piramidales del lóbulo frontal, de la capa III, en cambio, tienen solo un 3% de su tamaño al nacimiento y a los dos años un 48%. Esto es consistente con el patrón visto en

personas con autismo, en donde un neurodesarrollo relativamente normal se vuelve progresivamente disfuncional en los primeros años de vida (Courchense y Pierce, 2005; Wass, 2015).

2.5 Autismo y psicosis

Los correlatos clínicos que presentan los pacientes con autismo y aquellos con trastornos psicóticos, en especial los TEE, son admirablemente numerosos. Se ve tanto en similitudes en síntomas, fenomenología y conducta como en antecedentes personales del neurodesarrollo que tienden a compartir estos pacientes. También en la discapacidad intelectual que con más frecuencia que en la población general, ambos trastornos han sido asociados. Gran cantidad de investigadores han tratado de describir y estudiar muchos de estos fenómenos.

Se han encontrado datos importantes acerca de cómo los rasgos autistas en la niñez pueden asociarse o no con experiencias psicóticas en el futuro, y cuál es la calidad de esa relación. Así como la descripción de la fenomenología de los síntomas que comparten, para buscar una forma de distinguir tempranamente una entidad de la otra. También es interesante conocer si las características que comparten estos pacientes a nivel fenotípico tienen correlación en alguna parte de la fisiopatología de cada uno, y de ser así, qué proporción de la misma comparten.

Actualmente, parece claro que la esquizofrenia y el autismo son dos entidades clínicas distintivas. Sin embargo, el diagnóstico diferencial en algunos casos puede complicarse, en especial a edades tempranas. Estudios longitudinales y de cohortes han demostrado leves problemas en el neurodesarrollo en aquellos que desarrollarán esquizofrenia, principalmente retraso del desarrollo motor y déficits en lenguaje receptivo y funciones cognitivas. También,

clásicamente, se han descrito problemas en la socialización, ajuste social e intereses dirigidos más hacia el mundo interno, que también son clásicos de autismo. Además, la esquizofrenia, el autismo y otros trastornos del neurodesarrollo se han asociado, como se dijo, a limitación cognitiva, son más frecuentes en hombres, y con frecuencia se asocian a signos neurológicos suaves (Jones, Thapar, Lewis y Zammit, 2012).

La epidemiología de la comorbilidad de los dos desórdenes es variable. Un estudio con ciento sesenta y tres pacientes con TEA encontró un caso irrefutable de esquizofrenia, para una prevalencia de un 0,6%, similar a la de la población general (Nylander et al., 2008). Otro estudio no encontró casos de esquizofrenia en un seguimiento de treinta y ocho pacientes autistas. Howling (2000), describe seis estudios de comorbilidad de pacientes autistas. Los grupos eran pequeños, de nueve a cuarenta y tres personas. Se encontraron en total nueve casos de esquizofrenia indiferenciada, uno de esquizofrenia paranoide, cuatro de catatonía, uno de trastorno delirante y seis pacientes con quejas de alucinaciones (Howling, 2000). Otro estudio de ciento veintinueve adultos con TEA encontró que cinco pacientes cumplían con criterios para esquizofrenia y seis para otros trastornos psicóticos (Nylander et al., 2008).

Como una forma de dilucidar esta relación, se ha comparado el riesgo para psicosis de personas consideradas en alto riesgo prodrómico y en personas con criterios para un MCDD. En ambos se encontraron importantes síntomas prodrómicos, positivos y negativos, de psicosis, aunque esto fue más marcado en el grupo de alto riesgo para psicosis. Interesantemente, el 71% de personas con MCDD también cumplían criterios para alto riesgo para psicosis. Aunque este y otros estudios demuestran asociación entre autismo y psicosis, es difícil dilucidar si esto se debe a un factor de riesgo directo o si, las alteraciones del neurodesarrollo que se pueden ver

de forma prepsicótica en TEE son confundidas con TEA's (Sprong, Becker, Schotorst, Swaab, Ziermans et al, 2007).

Otros han estudiado la relación entre los síntomas de esquizotipia, autismo y psicosis. Gadow (2013), evaluó a niños que eran referidos a servicios especializados por alteraciones del desarrollo y a consulta psiquiátrica. Se evaluaron rasgos esquizotípicos y autistas en cada uno. Se encontró una correlación de moderada a fuerte entre los rasgos de esquizotipia y los déficits en la socialización en autistas. También la presencia de alucinaciones, ideas delirantes y pensamiento desorganizado fue mínimamente correlacionado con los rasgos autistas. Sin embargo, la severidad de los síntomas negativos de esquizofrenia fue lo que más correlacionó con rasgos autistas, en todas sus dimensiones sintomáticas (Gadow, 2013).

Un estudio longitudinal que utilizó datos del Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPC), una cohorte que se siguió desde el nacimiento. A las madres de ocho mil doscientos veintitrés niños, se les consultó sobre rasgos autistas a la edad de siete años. De esos seis mil cuatrocientos treinta y nueve completaron una entrevista semiestructurada para evaluar por síntomas psicóticos. La segunda evaluación se realizó a los 12 años de edad. Encontraron que había mayor riesgo de presentar síntomas psicóticos a los doce años cuantos más rasgos autistas reportaran las madres que tenían sus hijos a los tres años de edad, con un OR=1,33. Mismos resultados consiguieron con los problemas de lenguaje a la edad de tres años que aumentaban el riesgo de psicosis, con OR=1,58 y un OR=2,1 para los que persistían con problemas del lenguaje a los siete años. Otras características que aumentaron el riesgo de experimentar psicosis al inicio de la adolescencia fueron la existencia de victimización de parte de los pares y la presencia de conductas ritualistas a la edad de tres años (un OR=1,69 y

OR=3,01 respectivamente). Curiosamente, las dificultades en socialización no fueron un factor de riesgo para psicosis (Jones et al., 2011).

El valor del estudio mencionado, radica en parte, en que se tuvieron en cuenta rasgos autistas leves, incluso, aunque la persona solo tuviera un rasgo, o algunos fueran subsindrómicos, lo mismo con síntomas psicóticos, que muchos eran leves. Aun así se demostró relación entre ambos clusters sintomáticos y la misma fue más fuerte cuantos más rasgos autistas detectaran las madres durante el desarrollo de los estudiados (Jones et al., 2011).

Se discute que estos resultados podrían deberse a vías etiopatogénicas comunes entre la psicosis y el autismo. Esto es, un efecto directo del daño neurológico que comparten ambos trastornos. Otra posibilidad, que no es excluyente, es que los rasgos autistas sean un factor de riesgo para psicosis. Los TEA pueden generar un número importante de estresores vitales. Llevan al aislamiento, victimización de pares y fallo académico, estresores que en otros estudios se han relacionado a trastornos afectivos, suicidio y síntomas psicóticos de diferente índole (Jones et al., 2011, Rapaport et al., 2012).

Otra entidad clínica interesante para estudiar la posible relación entre autismo y psicosis es la esquizofrenia infantil o de inicio temprano. La prevalencia de ésta tiende a ser considerablemente más baja que la de los TEA.

Como ya se mencionó, el autismo era considerado una forma de esquizofrenia infantil a mediados del siglo pasado. En la actualidad se le caracteriza por iniciar antes de los trece años, usualmente, después de los siete. Síntomas positivos y negativos de esquizofrenia son prominentes y el pronóstico es pobre. Un estudio de EIT de la UCLA encontró que el 39% de una muestra de treinta y tres pacientes tenía síntomas de autismo incluso años antes del inicio

de la esquizofrenia. Desde la publicación de los resultados de este grupo en 1988, han estudiado a cincuenta y cinco 55 personas más usando entrevistas diagnósticas estructuradas. Encontraron que el 28% cumplían criterios diagnósticos del DSM-III para autismo o TGD (Rapoport, 2009).

Uno de los estudios en EIT con mayor población se hizo con ciento un niños con EIT diagnosticados según criterios del DSM-IV. Se encontró que el 1% cumplía criterios para autismo comórbido. Un 2% para síndrome de Asperger y un 25% para TGD no especificado, sumando un 28% de comorbilidad con trastornos del espectro autista. Particularmente el TGD no especificado fue un diagnóstico persistente y estable, tendía a iniciar a los cinco años y los síntomas psicóticos iniciaban de tres a cinco años después (Rapoport, 2009).

Los resultados encontrados de alteraciones en el neurodesarrollo, pre psicóticas, en personas con esquizofrenia de inicio temprano se han replicado en muchos estudios. Un estudio cohorte prospectivo de población pediátrica encontró un patrón relativamente específico de alteraciones en neurodesarrollo que consistían en disfunción en el desarrollo neuromotor, lenguaje receptivo y desarrollo cognitivo, en niños que posteriormente desarrollarían un trastorno esquizofreiforme (Cannon, Caspi, Moffitt, Harrington, Taylor et al, 2002). En este estudio, se notó, por ejemplo, que los pacientes que desarrollarían un trastorno esquizofreiforme empezaban a caminar a una edad más avanzada que sus pares, no tenían las mismas habilidades motoras que los otros niños a los tres y cinco, pero si, a los siete años. Tuvieron mayores problemas en el lenguaje receptivo que los otros, pero no en el expresivo, así como un CI más bajo. Los resultados se controlaron con niños que padecieron de manía

o trastorno ansioso depresivo más adelante y en estos no se encontró diferencia en los rasgos medidos con los controles sanos (Cannon et al, 2002).

No son muchos los estudios que han comparado a pacientes autistas con síntomas de psicosis con autistas sin síntomas de psicosis. Un estudio cohorte realizado por el National Institute of Mental Health de los Estados Unidos (NIMH, por sus siglas en inglés), con más de doscientas cincuenta familias, encontró datos interesantes en noventa y siete niños con EIT con TEA o sin TEA. Observaron que aquellos sin TEA tendían a presentar alteraciones en el neurodesarrollo previas al inicio de la enfermedad, entre ellas: alteraciones del lenguaje en ritmo, articulación, producción, así como mutismo y retraso en el habla. También tenían mayor prevalencia de problemas motores como tics, repeticiones, torpeza, retraso en el desarrollo motor, y, de forma interesante, fallo en alcanzar comportamientos sociales adecuados para la edad (Rapoport et al, 2009). En aquellos con TEA presente simultáneamente con EIT, que en la cohorte del NIMH se designaron como TGD-NE, las alteraciones más frecuentes en las esferas de comunicación, socialización y conductas repetitivas y estereotipadas, así como alteraciones sensoriales: habilidad disminuida para iniciar y mantener conversaciones, aislamiento social, pocos amigos de la edad y poco juego cooperativo en el área social. En el área del lenguaje lo más notable fue el uso de lenguaje idiosincrático, retraso del lenguaje y falta de expresiones faciales. La mitad presentaron ecolalia e intereses y preocupaciones restrictivas (Rappoport et al, 2009).

Así mismo, pacientes con esquizofrenia y autismo comparten de forma interesante algunas áreas neuroanatómicas afectadas. Un estudio reciente, comparó sujetos autistas, esquizofrénicos y sanos usando información morfométrica con RMN. Se evidenció un patrón

de menor volumen de SG y mayor volumen de SB en sujetos con esquizofrenia que en sujetos sanos o autistas. En pacientes con autismo se encontró el mismo patrón, pero invertido, menores volúmenes de SB y mayores volúmenes de SG. Este patrón para ambos fue más pronunciado en la corteza prefrontal, motora, premotora, giro fusiforme, cíngulo anterior y giros temporales superior y medio. La asimetría normal del hemisferio temporal se borraba en personas con esquizofrenia y autismo, no así en controles sanos. Esto parece señalar que la esquizofrenia y el autismo, aunque comparten dominios, se tratan de dos extremos de una patología del neurodesarrollo que comparte algunas vías etiopatogénicas (Mitelman et al., 2016).

2.5.1 Genética

Hay alguna evidencia genética que liga el autismo y la esquizofrenia. Deleciones, disrupciones, y sinsentidos se han identificado en el gen de neurexina 1 tanto en esquizofrenia como en autismo. El gen MECP2 se ha visto que tiene mutaciones reportadas en el síndrome de Rett, autismo y un caso reportado en un paciente con esquizofrenia. Del gen CNTNAP2 se han descrito deleciones en pacientes con TEE y tiene evidencia creciente de alteración en autismo en estudios de ligamiento, asociación y expresión génica. RELN puede presentar expresión disminuida de ARNm en estudios post mortem en esquizofrenia. Así mismo, estudios de ligamiento y expresión genética lo han relacionado al autismo. EL gen DISC 1 se ha relacionado más fuertemente con la esquizofrenia; sin embargo, recientemente se han reportado los mismos haplotipos de este gen en el autismo. (Kim, Kishikawa, Higgins, Seong, Donovan et al, 2008; Kilpinen, Ylisaukko-Oja, Hennah, Palo, Varilo et al, 2008; Alarcon, Abrahams, Stone, Duvall, Perederiy et al., 2008).

2.5.2 Aspectos fenomenológicos

Son particularmente interesantes y útiles para la diferenciación clínica de estas entidades, las descripciones de los aspectos fenomenológicos de los dominios en los que se traslapan el autismo y la psicosis, y no solo la EIT per se. Sin embargo, los estudios son escasos y con poblaciones pequeñas. En el caso de las psicosis, los síntomas que más interesan son los *delirios, las alucinaciones y el pensamiento desorganizado. La catatonía se ha considerado clásicamente un síntoma de psicosis; sin embargo, ésta tiende a dar menos problemas de interpretación en estos pacientes y es más reconocida en el autismo (incluso en el DSM-V hay un indicador, en el diagnóstico de TEA, de si hay síntomas catatónicos o no) que los otros síntomas mencionados.

Algunos autores han cuestionado la habilidad de explorar y catalogar estos fenómenos claramente en niños muy pequeños, en las discapacidades intelectuales y en los TGD. Se ha visto que el establecer la presencia de fenómenos psicóticos clínicamente se hace poco confiable con un CI menor de 45 o una edad menor de siete años. Así mismo, debido a los problemas cognitivos, las alteraciones en la cognición social, reconocimiento de emociones, ideas estereotipadas e idiosincráticas, así como repetitivas y ritualísticas es usual, se ha determinado que hay una elevada prevalencia de trastorno formal del pensamiento (TFP) y de ideas con características delirantes en pacientes con TEA (Dossetor, 2007).

Acerca del TFP, generalmente se refiere a una interrupción del flujo normal y lógico del discurso que se cree, refleja alteraciones e idiosincrasias en las asociaciones de las ideas, típicas de los trastornos psicóticos, (van der Gaag, Caplan, van Engeland, Loman y Buitelaar, 2005; Blackshaw et al, 2001)

En el pasado se han realizado algunas investigaciones respecto de este tema. Rumsey et al., (1986), reportaron tasas elevadas de pobreza del discurso, bloqueos y perseveración en personas con TEA (Rumsey et al., 1986).

Un estudio longitudinal que corrió por siete años, evaluó la presencia de TFP en niños con TEA, así como si representaba un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis. Se obtuvo que el 60,4% de los individuos presentó puntuaciones significativas para presencia de pensamiento ilógico y el 16,5% asociación laxa de ideas. Así mismo, la severidad de TFP se asoció a la severidad del TEA y no a la aparición o severidad de psicosis en la adolescencia. Podría sugerirse con estos resultados que el TFP en el TEA es algo usual que no necesariamente traducirá riesgo de psicosis (Eussen, de Bruin, van Gool, Lowerse, van der Ende et al, 2013).

En otro estudio, van der Gaag et al, (2005), evaluaron la presencia de trastorno formal del pensamiento en niños con TEA, MCDD, trastorno de ansiedad y trastorno de déficit atencional e hiperactividad (TDAH), y lo compararon con individuos sanos. Encontraron tasas elevadas de TFP en TEA, MCDD, tasas bajas en TDAH y no evidencia de TFP en personas sanas ni en ansiosos. En todos los grupos, la alteración más frecuente era la del pensamiento ilógico. En TEA el pensamiento ilógico se vio en el 100% de los casos y la asociación laxa de ideas en un 71%, en niños sanos en un 33% y un 0% respectivamente. En el grupo MCDD el pensamiento ilógico se vio en el 96% y las asociaciones laxas de ideas en un 65%. La asociación laxa de ideas no se observó en individuos sanos, solo en un paciente con TDAH, pero si se encontró más en individuos con TEA o MCDD. El TFP fue significativamente mayor en TEA y MCDD que en los otros grupos, sin embargo, no hubo diferencias entre ambas categorías (van der

Gaag et al., 2005). El estudio recalca primero que la presencia de TFP no es patognomónica de psicosis y que la separación del TEA y el MCDD es confusa.

Algunos investigadores han aplicado escalas de paranoia y cuestionarios de atribuciones causales a pacientes con TEA, estos miden la atribución que le da la persona a la causa de un fenómeno, ya sea causas internas o externas a él, y han demostrado que personas con el antes llamado síndrome de Asperger (SA) pueden presentar ideación paranoide con frecuencia. En un estudio que comparó los resultados de estas mediciones entre personas psicóticas y con SA con personas sanas, los psicóticos tuvieron mayores puntajes en la escala de paranoia; sin embargo, las personas con SA tuvieron mayor puntaje que los sanos. No se observaron alteraciones en el test de atribuciones causales en SA ni en sanos, pero sí en los psicóticos. En la prueba de teoría de la mente, tanto los psicóticos como los individuos con SA tuvieron puntajes significativamente más bajos que los controles, pero no hubo diferencias entre ellos (Blackshaw et al., 2001).

Estos resultados fueron replicados por Craig et al, (2002), en un estudio similar donde personas con SA puntuaron elevado en la escala de paranoia usada y bajo en la prueba de teoría de la mente. En este grupo tampoco se encontró alteración en las atribuciones causales de los eventos (Craig et al, 2002).

Otro estudio de Abell y Hare, (2005), evalúa a cuarenta y seis individuos con diagnóstico de síndrome de Asperger y se encontró que presentaban puntuaciones elevadas para ideas delirantes en especial de contenido grandioso y paranoide. Los factores asociados con la presencia de estas ideas fueron ansiedad, ansiedad social y auto consciencia. Parece que las alteraciones en la teoría de la mente y la memoria autobiográfica no se asociaron con estas

ideas. También se encontró relación entre las funciones ejecutivas, la mentalización o teoría de la mente y la memoria autobiográfica, pero no de éstas con las ideas delirantes. Concluyen que estas ideas pueden ser usuales en personas con TEA y que esto puede no deberse, necesariamente, a problemas en la mentalización si no, más bien, pueden ser secundarias a sentimientos de ansiedad, baja autoestima y elevada auto observación y auto consciencia (Abell y Hare, 2005).

Estos hallazgos son interesantes a la luz de un estudio de Larson et al., (2016), en donde se comparan ciento dieciséis pacientes con TEA con psicosis con pacientes con TEA sin psicosis. Se encontró que los síntomas psicóticos más frecuentes son alucinaciones e ideas delirantes, estos son más frecuentes que la desorganización del pensamiento. Además, se demostró que las psicosis tendían a tener síntomas afectivos, la mayoría exhibiendo síntomas depresivos o de manía. El diagnóstico más frecuente fue de psicosis atípica o trastorno psicótico no especificado en personas con TEA seguido de psicosis afectiva, en personas sin TEA fueron los TEE. Curiosamente encontraron que personas con TEA y psicosis tendían a tener menos niveles de intereses y conductas estereotipadas y ritualistas que sus pares con TEA sin psicosis (Larson, Jones, Tantam, Lan, Baron-Cohen et al, 2016).

Lo anterior parece indicar que: las personas con TEA pueden tener alteraciones de diferente intensidad en el curso tanto como en el contenido del pensamiento, pueden ser catalogadas como psicóticas pero que más bien reflejan las alteraciones en el funcionamiento de la teoría de la mente, las funciones ejecutivas y el reconocimiento de las emociones propias y de otros, así como por la influencia de estereotipias del pensamiento y, preocupaciones intensas e inusuales. Aunque estos fenómenos parecen ser más evidentes en situaciones de estrés,

ansiedad y trastornos afectivos, esto hace pensar que el estado emocional y la exposición al estrés tienen más injerencia en su aparición. Así mismo, un elevado nivel de auto consciencia y auto observación, es de las características que más se asocian a contenidos inusuales del pensamiento y TFP en personas con TEA.

En resumen, hay evidencia importante de que los fenómenos autísticos y psicóticos comparten algunos dominios, en especial, las alteraciones en el neurodesarrollo, la introversión, los déficits en la socialización y en el reconocimiento de intenciones y emociones en otros. También, aunque menos estudiado, se traslapan en los dominios de alteración del contenido y curso del pensamiento, aunque no siempre se deba esto a fenómenos psicóticos, sino, a manifestaciones de formas peculiares de pensar, estereotipias del pensamiento, externalización de procesos interiores del pensamiento, alteraciones sensoriales y dificultad para reconocer los propios fenómenos corporales y del pensamiento como suyos.

Desde el punto de vista neurobiológico, se puede interpretar que los TEE y los TEA son manifestaciones exageradas de dos procesos del neurodesarrollo normales. En los TEA el aceleramiento en la velocidad de crecimiento de la corteza en los primeros años de vida, que es normal, se ve acrecentado de forma importante y causa, probablemente, desórdenes en la microarquitectura y la conectividad, macrocefalia, alta conectividad local y poca conectividad a distancia. Así mismo, en los TEA se observa un proceso acelerado de pérdida de SG y puna neuronal que también resulta normal en la adolescencia pero que estas persona exhiben de forma exagerada desde muy temprano. Esto genera conectividad cortica local disminuida y disminución de la capacidad de filtrar información desde diferentes áreas corticales (la

conectividad a distancia se ve favorecida con respecto de la local, aunque esto no quiere decir que esté aumentada de forma absoluta).

Se pueden colocar ambos desórdenes en un continuum con cada uno en ambos extremos de alteraciones del neurodesarrollo diamétricamente opuestas; sin embargo, se pueden traslapar en algunos dominios. Cabe destacar, que, según algunos estudios, los factores emocionales, el estrés y el trauma pueden proporcionar el mayor riesgo de desarrollar psicosis en personas con autismo.

3 Objetivos

3.1 Objetivo general

Analizar los fenómenos psicóticos en personas con trastornos del espectro autista y la asociación de estos con trastornos del espectro esquizofrénico mediante la exposición de un caso clínico y la revisión de la literatura médica sobre el tema.

3.2 Objetivos específicos

2.2.1 Mostrar las semejanzas clínicas en los signos y síntomas que comparten los trastornos del espectro autista con los trastornos psicóticos y la evidencia clínica y neurobiológica que da cuenta de estas.

2.2.2 Reconocer diferencias entre verdaderos fenómenos psicóticos y otras alteraciones del pensamiento y neurosensoriales observables en pacientes con autismo con miras a realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

2.2.4 Crear posibles áreas de investigación sobre este tema en nuestro país.

4 Metodología de investigación

La revisión del caso clínico se realizó mediante la revisión del expediente clínico del paciente seleccionado. Se escogió un caso de un primer episodio psicótico de inicio temprano en un varón adolescente con rasgos autistas que fue ingresado al Hospital Nacional Psiquiátrico. Se realizó una anamnesis exhaustiva del caso, según la información disponible en el expediente clínico, de los antecedentes clínicos personales y familiares así como de los estudios de gabinete y de imagen que se realizaron en dicha hospitalización. El expediente clínico se extrajo de los archivos del Hospital Nacional Psiquiátrico de Costa Rica y se revisó en las instalaciones del mismo con la autorización del personal médico y administrativo de la institución. Así mismo, la confidencialidad de la información se garantizó. Sólo el investigador tuvo acceso al expediente clínico durante la revisión. La información obtenida fue guardada con clave en el computador privado del investigador, clave que solo él mismo poseía. Todos los datos personales de la persona dueña del expediente fueron codificados durante la extracción de la información pertinente para el estudio.

La recopilación de la bibliografía se realizó mediante la búsqueda en bases de datos de artículos científicos en línea. Se utilizaron las bases de datos “pubmed”, “tripdatabase”, “EBSCOhost”, “PubPDF”, “Science Direct” y “Ovid”. Se digitaron los términos de búsqueda: “autismo”, “trastornos del espectro autista”, “autismo y psicosis”, “psicosis de inicio temprano”, “esquizofrenia de inicio temprano”; “esquizofrenia y neurodesarrollo”, “genética y esquizofrenia” y “genética y autismo”.

La información obtenida es sintetizada en la descripción del caso clínico y luego es utilizada para analizar y discutir los aspectos fenomenológicos y diagnósticos de las psicosis en

autismo, encontrar correlaciones con lo examinado en la literatura y dar recomendaciones del proceso diagnóstico y para futuras investigaciones.

1. Criterios de inclusión y exclusión

No se hizo distinción entre los tipos de estudios. Se incluyeron artículos de revisión sistemática, metaanálisis, reportes de casos, estudios descriptivos y analíticos longitudinales o transversales.

5 Resultados

5.1 Reporte de caso

La descripción del siguiente caso está basada en los datos provenientes del expediente clínico, obtenido de los archivos del Hospital Nacional Psiquiátrico. Describe el primer y único internamiento del paciente en ese centro de salud, que como se verá, se vio truncado por solicitud de salida exigida de parte de su cuidador primario. Así, alguna información útil para el mejor análisis no está disponible en la fuente citada. Dicha falta será discutida en el análisis posterior.

5.1.1 Ficha de identificación

Se trata de un joven, masculino, de trece años, costarricense, soltero, vecino de una zona rural. Vive con sus dos padres y dos hermanos, un varón de doce años y una niña de diez años. Estudiante de primaria, cursa el sexto grado en la escuela de su localidad. Es católico y diestro.

5.1.2 Antecedentes personales patológicos

- 5.1.2.1 Médicos

El paciente no había padecido de alguna enfermedad médica importante hasta el momento. No cuenta tampoco con un control médico regular. No ha sido tributario de tratamientos médico farmacológicos relevantes. No tiene historia de enfermedades infecciosas propias de la infancia.

- 5.1.2.2 Psiquiátricos

No se registran atenciones previas en psiquiatría, ni padecimientos psiquiátricos diagnosticados previamente o atendidos en atención primaria o servicios de emergencia. Las

alteraciones que posteriormente se evidenciarán en la historia longitudinal del paciente no fueron atendidas previo a su ingreso. Fue visto por psiquiatría de su área de atracción cuarenta y tres días previo a su ingreso, por lo que ello se discutirá como parte del padecimiento que lo llevó a consultar.

5.1.3 Antecedentes quirúrgicos

El paciente no había sufrido traumatismos clínicamente significativos, tampoco patologías de índole quirúrgico ni ha sido sometido a procedimientos quirúrgicos.

5.1.4 Antecedentes personales no patológicos

El paciente contaba con las inmunizaciones que ofrece el plan de la Caja Costarricense de Seguro Social. No había tenido transfusiones sanguíneas previo a su ingreso. No había padecido alergias a fármacos, alimentos u otras sustancias. Tanto él como la familia negaron sospecha o historia de consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias psicoactivas como marihuana, cocaína, anfetaminoides y otros estimulantes, opioides o inhalantes.

5.1.5 Antecedentes heredofamiliares

- 5.1.5.1 Médicos

Hipertensión arterial en un tío materno

- 5.1.5.2 Psiquiátricos

Depresión en un tío materno, menciona la madre. Ningún informante logra dar detalles de dónde fue atendido este familiar, tampoco sobre diagnósticos específicos ni tratamientos.

5.1.6 Antecedentes perinatales del desarrollo

Se obtiene del expediente que el paciente fue producto de un embarazo planeado y deseado. La madre llevó control prenatal en la clínica de su comunidad y tenía 34 años al quedar embarazada. Describen un parto vaginal, de término y sin complicaciones. Acerca de las medidas antropométricas al nacer como peso, talla, circunferencia cefálica o puntuación de APGAR, no se logran obtener durante su estancia. Tampoco se logra determinar con precisión los momentos y fechas en los cuales el joven cumplió o no con hitos del desarrollo, cuya obtención no es importante desde el punto de vista clínico. Así, información sobre reflejos primitivos, control de la cabeza, sedestación, bipedestación, adquisición del lenguaje verbal, control de esfínteres, desarrollo motor no se pudo obtener.

Esto se explica en el mismo por incapacidad de los padres de dar esta información, ya sea por desconocimiento genuino, por olvido o factores socio-culturales, negligencia de los datos o documentos de salud del joven, estado emocional de los mismos ante el internamiento del menor lejos de casa o mezcla de estos u otros factores.

5.1.7 Historia longitudinal

Los padres inician relación de pareja cuatro años antes del nacimiento del joven. Fueron novios por seis meses y se casaron por decisión propia. La madre tiene secundaria completa y ha sido ama de casa. Al momento de la evaluación del joven tiene 49 años. El padre tiene la primaria completa y ha laborado como ayudante de cocina en un hotel y más recientemente, de cocero en un restaurante. Trabaja lejos del hogar y visita éste cada dos a tres semanas durante fines de semana. Nunca han tenido separaciones voluntarias, solo por las circunstancias laborales descritas.

El embarazo del joven fue planeado, deseado. Madre llevó control prenatal en la clínica de su comunidad. No menciona mayor problema médico en el momento. “Algunas náuseas y vómitos en el primer trimestre”. Perdió peso los primeros tres meses, pero no de forma importante. Relata que fue un parto vaginal, espontáneo, sin complicaciones, que al nacer midió alrededor de 48cm y que el peso “estaba en el límite” (se considera que quiere decir el límite inferior del peso normal, esperado). Recibió lactancia materna durante el primer año de vida. Se describe que luego la informante no logra recordar otros datos importantes del desarrollo, “Mamá no logra recordar a qué edad caminó y a qué edad habló. Tampoco sabe sobre el control de esfínteres”.

El joven ha estado bajo el cuidado de su madre durante la mayor parte de su vida. Hasta los cuatro años durmió en el cuarto de los padres, en otra cama. Describen que en el primer año de vida era tranquilo “comía y dormía a sus horas...no lloraba mucho”. En la etapa preescolar es descrito como callado y nervioso, aunque no se detalla más a fondo las características de este nerviosismo. Además, la madre parece no recordar datos de adquisición o de problemas del lenguaje.

Lo próximo que se sabe de la vida del paciente es que fue escolarizado a los cinco años cuando ingresa a maternal. Viajaba en buseta. Se logró adaptar, pero no socializaba. Jugaba solo. En el kínder terminaba los trabajos y seguía instrucciones, pero no hacía amigos, continuaba jugando solo. No compartía los juegos con otros y defendía mucho su espacio personal. No permitía que otros tocaran sus juguetes, ni en el kínder ni en su casa. El mayor y casi único amigo era su propio hermano menor. Siempre pareció ser un poco más sociable con su familia, pero no así en ningún otro contexto. Con su hermana menor, quién es portadora de una

trisomía XXI, se ha llevado bien, aunque interactúa poco con ella, es tolerante. No así su hermano, quién la rechaza y ha dicho que él no tiene una hermana.

Al entrar a la escuela la madre acota que “aprendió a leer rápido”, con “notas entre 80 y 90”. Dado que pasaba callado y casi no hablaba, siempre tuvo buenas notas en conducta, aunque en la casa sí tendía a pelear con el hermano y a hablar un poco más. En clases no era capaz de exponer oralmente. No queda claro si por alguna dificultad en la comunicación o por temor. Era disperso. La docente lo sentaba en la fila de pupitres del frente. Según la madre, nunca ameritó apoyo extracurricular. Notas promedio de setenta más adelante en la escuela, eran lo usual.

Siempre fue aislado, no tenía amigos y le costaba compartir el juego con otros. Madre nunca logró especificar por qué, solo que no parecía tener las mismas habilidades que sus pares, “no sabía”. Sin embargo, esto se agudizó al llegar el quinto grado. Se acentuó incluso en el núcleo familiar, donde usualmente era más comunicativo. Guarda más distancia de la gente, se encierra en sí mismo y lo siguió haciendo así.

El año previo al ingreso al Hospital Nacional Psiquiátrico cursaba sexto grado. Se le dificultaba la redacción y tuvo problemas por notas muy bajas en Español. Ese año le dieron adecuación curricular en esa materia. Empezó aun así a bajar las notas. Finalmente pasa el año con dificultad.

De la entrada al colegio en el 2014 se dice poco. Continúa con los déficits en la socialización y lo comienzan a increpar jóvenes mayores. Por ejemplo, en una ocasión le había comentado a la madre que había observado a jóvenes de años superiores consumiendo drogas y que en

algunas oportunidades le habían ofrecido, pero él las rechazó. También que en el colegio lo molestaban por ser delgado y pequeño.

En setiembre del 2014 revela que dos jóvenes lo habían “tocado” después del desfile del Día de la Independencia (15 de Setiembre). Ocurrió en un parque cerca de su casa donde también se comercializan drogas ilegales: unos hombres en motocicleta “le tocaron los genitales y el trasero”.

Ese mismo año JMP le dijo a su madre que era un joven de otra sección del mismo colegio, pero la informante no logró recordar detalles de lo dicho por él. Luego, al indagarle al joven éste refería que no recordaba tampoco. Antes de ese evento el padre se mantuvo cariñoso, pero en general distante ya que solo llegaba algunos fines de semana de sábado a domingo. En la comunidad vive cerca la familia materna. En especial, dos primos, pero el usuario no socializa con ellos. Cuenta con diez tíos maternos. La familia paterna reside en el cantón de Desamparados en San José y mantienen una relación distante.

La entrevista con la maestra del año previo al ingreso del paciente aporta nuevos datos. Indica que siempre mantuvo un basal muy bajo. “desde el inicio tenía problemas de socialización, no se integraba al grupo y no tenía amigos”. Deambulaba de un lado a otro siguiendo a los demás. Tiende a olerle el pelo y la cabeza a las personas. Permanece la mayor parte del tiempo con la boca abierta. Puede hacer contacto visual en ocasiones, pero habla muy poco y casi solo “palabras sueltas”. Desde setiembre del año previo al ingreso no se entiende lo que dice, se sale de clases, se toca los genitales y realiza gestos obscenos. Incluso, estuvo un mes bajo acompañamiento de la madre en clases.

De acuerdo con la madre JMP siempre ha sido un joven solitario, con dificultad para socializar. El tiempo de recreo lo ocupaba compartiendo con el hermano de una edad similar. Tampoco tenía las herramientas para integrarse a juegos de grupo, los compañeros lo terminaban rechazando (“váyase usted no sabe jugar”). No se le atribuyen trastornos de conducta y era respetuosos con los adultos.

Se dice también que el usuario es dueño de una veintena de peluches, que por años ha utilizado para jugar solo o con el hermano. En algún momento hubo juego imaginativo, recreando escenas de su vida diaria con los peluches. En los últimos años nada más los ordena y los contempla. Otros objetos que disfrutaba eran “los carritos”, los cuales los padres los definen como “su pasión”. Así mismo, es parte de su costumbre olerle el pelo a las personas, en especial a la madre, así como tocarlo, acariciarlo y separarlo. Tiende hacer esto en cualquier circunstancia, sin importar lo inadecuado socialmente que pueda ser. La madre lo recordaba como algo normal, “le gusta...”. No reporta particularidades en cuanto a alimentación o sueño. Tampoco movimientos estereotipados o conductas ritualistas.

Cabe destacar de nuevo la dificultad de los informantes de dar datos precisos, fechas, inicio y evolución de los síntomas. Se desprende del expediente clínico: “...la madre no aporta datos, fechas ni establece puntos de relación con otros acontecimientos. No puede decirnos ni siquiera la edad precisa en la que caminó”.

5.1.8 Padecimiento actual

A partir de ese 15 de setiembre del año 2014 el paciente se torna más callado de lo habitual. Un abuelo fallece el 26 de ese mes; ante este evento lo notaron muy triste, “lloró mucho”. Poco después comenzó a no bañarse. Decía que el agua estaba sucia. Dejó de tomar agua.

No se lavaba los dientes. Dejó de comer hasta por días. Hablaba dormido. Fue valorado por medicina general del primer nivel y enviado a psicología de su área de atracción.

Durante esta etapa pasó varios días sentado en una silla de la que no se movió a menos que lo movieran. Pasaba en silencio. “Decían que era mutismo selectivo”, acota la madre. Sólo ingería suplementos dietéticos. Llegó a depender de la madre casi totalmente para el cuidado personal. Previo a esta etapa de inhibición psicomotriz hubo un período en donde se mostraba muy preocupado por tener una voz más fuerte, “voz de hombre”. Fue atendido por una psicóloga con la que él no hablaba. El joven le preguntaba a la madre si le había cambiado la voz constantemente, hasta que un día dejó de hablar. En una oportunidad, durante lo peor de la crisis en el hogar, le comenta a la madre “tengo el pene grande”, explica la misma que estaba iniciando la pubertad.

Ya para noviembre lo tuvieron que sacar del colegio por que se salía de clases y lloraba mucho si se quedaba solo ahí. Por ese tiempo manifestaba ideas de muerte “me quiero ir al cielo”, muchas veces en referencia a querer estar con el abuelo que había fallecido. Mejoró un poco al sacarlo del centro educativo.

Se decidió, entonces, no escolarizarlo durante el 2015 por su declaración de abuso sexual. La familia intentó cambiarlo de escuela usando una ayuda económica estatal que esperaban obtener pero que al final no se dio. Durante ese tiempo estuvo un poco más tranquilo en casa. Acompañaba a la madre en las tareas del hogar. Cuando le comienzan a decir que probablemente va a tener que volver al colegio empieza a ponerse mal de nuevo. Y tres meses previos a su ingreso fue llevado a consultar al primer nivel de atención de nuevo y medicado con fluoxetina a dosis de 20mg cada día, por “episodio depresivo”. No mejoró.

Luego de este período de inhibición psicomotora, un mes previo a su ingreso, comienza un período de agitación. Tenía dificultades para acatar las indicaciones, se reía solo por ratos y hablaba mucho, insistentemente. Tenía períodos donde comía mucho y otros donde no comía, pero permanecía activo. Le hacía gestos a la gente. Además, les pasaba tocando los oídos y soplándoles el cuello, “soplado gérmenes”.

Familia consulta de nuevo a la clínica de la localidad donde el joven se torna más agitado y además agresivo, por lo que es enviado al hospital más cercano. Ahí permanece bajo observación por parte del servicio de psiquiatría por cuatro días sin mejoría del cuadro de agitación, aun haciendo uso de neurolépticos (haloperidol y prometazina) parenterales. Por esta razón es enviado al Hospital Nacional Psiquiátrico, al ser evidente que requeriría un internamiento más prolongado.

5.1.9 Examen mental al ingreso

El usuario ingresa sujetado a la camilla de la ambulancia. Luce acorde con la edad cronológica pero también se le nota adelgazado; gritando y luchando con las sujeciones. Hiperbólico. Sin alteraciones en la ejecución del acto visibles. Un lenguaje difícil de valorar por la agitación; no se anotan mayores alteraciones. Su relación con el entrevistador es escasa, hostil. De afecto lavado. Un pensamiento poco productivo. Cuando habla es perseverante y en ocasiones se anota que se disgrega. No estructura ideas delirantes, tampoco ideas suicidas u homicidas. No presenta alteraciones de la sensopercepción. Consciente. Orientado en persona. Hipervigil, hipotenaz. La memoria no pudo ser explorada por falta de colaboración. Su capacidad intelectual tampoco, así como el cálculo, la capacidad de abstracción ni el

vocabulario o manejo de información general. Su juicio crítico se determinó disminuido y él sin poseer ninguna introspección de su crisis.

Se ingresa con diagnóstico de observación por episodio depresivo severo y antecedente de abuso sexual a la unidad de cuidados intensivos por su estado de agitación psicomotriz.

5.1.10 Evolución durante hospitalización

Al ingreso se realizaron exámenes de laboratorio generales. Los resultados de hemograma completo, pruebas de función renal, glicemia, electrolitos fueron normales al ingreso. Tóxicos en orina estuvieron negativos por las drogas tamizadas (cannabis, cocaína, anfetaminoides, opioides, benzodiazepinas y alcohol). Presentó un aumento de la aspartato amino-transferasa (AST), en 243 U/L, alanina amino-transferasa en 60 U/L y fosfatasa alcalina en 217 U/L.

Se ingresa y fue tratado con haloperidol y prometazina vía intramuscular cada doce horas para manejo de su agitación.

La primera nota describe que tuvo un buen patrón de sueño pero sin capacidad de acatar indicaciones básicas, ya que tenía un estado de inquietud importante. Se le ve deambular por el servicio sin dedicarse a un objetivo claro. Se le nota muy inatento y poco colaborador en las entrevistas, responde de distintas formas a la misma pregunta. Se describe que intenta decir el nombre y parece que algo se lo impide, luego repite su nombre completo una y otra vez. Las primeras interacciones con otros en el servicio se limitaban a preguntar por su madre y que cuándo se iba a ir, pero esto luego de muchos intentos de que haga una conversación normal. No estructura ideas delirantes.

La primera noche se le notó un aumento leve de la temperatura corporal, de 37,5⁰C. Se valora por internista del servicio quién solicita descartar infección por hepatitis. Se inicia medicación

psiquiátrica oral; perfenazina como antipiscótico y Fluoxetina como antidepresivo así como hidroxizina para mejorar trastorno del sueño secundario. Se decide trasladar a pabellón de adolescentes para mejor manejo.

Los siguientes días se describe que pasa lloroso, preguntando por la madre. En ocasiones muy inquieto con franca agitación y ansiedad, a pesar de los múltiples intentos de contención verbal. Hace algunos intentos de fuga abortados rápidamente por el personal. Se describe desorganizado en conducta y lenguaje. “Me pide que quiere ir de vuelta al cuarto, pero al momento dice que quiere seguir hablando, pero no lo hace...por el grado de desorganización su cuadro recuerda a esquizofrenia infantil o psicosis de otro origen”. Observan, además, un “discurso incoherente”. Ameritó dosis bajas de clonazepam en momentos necesarios para manejo de su agitación. También, casi a diario, fue necesario sujetarlo en una silla por hasta dos horas. Así se decide hacer un cambio rápido de antipsicótico a risperidona, y dejar un esquema de ansiolítico (clonazepam) a dosis fija.

Con esto se anota que pasó un poco más tranquilo, lo que no quiere decir organizado. Más bien, su conducta extraña se persiste. Se mantiene muy inquieto y con alteraciones conductuales que incluyen el juego con heces. Además “nada llama su atención”, y “gusta de bañarse con desodorante en spray”; siempre hace caso omiso de las palabras e indicaciones de otros. Cuando se frustra se torna soez “hijueputaaaa... vení, vení”, “me pica el culillo...me pican los huevillos”. Llama a su madre por su nombre propio, “doña Ledaaa!...”, “puta, puta, puta, diga”.

Cuatro días luego de su ingreso se decide aumentar dosis de risperidona a y se agrega ácido valproico en suspensión. Al día siguiente pasó la mayor parte del tiempo sujetado y en

aislamiento. Intenta escaparse “a cada rato”, jala el cable del control de la puerta, grita y llora todo el día, “duerme mal y habla incoherencias”. Se describe “alerta, consciente, discurso delirante no estructurado, abiertamente psicótico y agitado”. Así mismo, se reporta cifras tensionales con tendencia a la baja (92/68mmHg). Se le adjudica este efecto al clonazepam por lo que se suspende y se prescribe difenhidramina por la noche, como hipnótico. Se aumenta al mismo tiempo dosis de ácido valproico en suspensión. Por la conducta desplegada en pabellón de adolescentes fue necesario trasladar de nuevo a UCI para proteger al usuario y otros.

En ese servicio los días siguientes se describe muy inquieto e inatento. Sin lograr mantener una conversación coherente ya que sólo da respuestas cortantes y luego se va a otro lugar. Por ejemplo, en plena entrevista podía irse hasta la puerta de emergencias, leía el letrero “salida de emergencias” y se devolvía. Pedía en otras ocasiones oler la cabeza del médico y luego que el mismo se la oliera a él. Se suspende difenhidramina y se indica hidroxizina, intentando mejorar la ansiedad.

Con esto pasa un poco más calmo, no agresivo y más manejable, aunque siempre tiende a la hiperbulia y a tornarse bullicioso. La entrevista con él es muy unidireccional. Sólo responde cuando quiere y lo que le interesa. Pregunta mucho si puede oler la cabeza a otros. Al tratar de indagar sobre el contenido del pensamiento no contesta o responde que quiere irse. Si se indaga sobre eventos traumáticos se pone a llorar y gritar y a llamar a la madre. Al calmarlo pide que le huelan el cabello. Se anota un posible neologismo que se intenta transcribir fonológicamente como “iribrikon”, algo que dijo que iba a jugar, pero no explicó qué era. Se decide suspender la hidroxizina ya que sólo lograba embotarlo y no lo tranquilizaba, se prefiere

manejar la angustia con benzodiacepinas (lorazepam a dosis de 1mg bid vo ya que el mismo problema había presentado con el clonazepam.

Posteriormente, cursa varios días en similar condición. Se le describe inquieto. Entra y sale de los consultorios sin razón clara. Se comunica mínimamente con otros y sus respuestas, como es usual son escasas. En ocasiones, grita de forma desesperada y súbita que le están haciendo daño. Luego llama a su madre. Se describen gestos infantiles y primitivos, a veces movimientos paleoquinéticos y estereotipias, así como lloriqueos frecuentes. En esos momentos se torna pegajoso e inadecuado con el personal. Abraza a las personas y busca que lo consuelen. Se describe por estos días problemas para ubicarse espacialmente. A pesar de que se le reiteró muchas veces desde su ingreso en dónde se encontraba, diez días después del mismo sigue mencionando que está en la clínica de su localidad o “CAIS” o en el colegio del pueblo.

Después de nueve días con risperidona a misma dosis, con poca respuesta, ha tomado sin presentar efectos adversos, se decide aumentar dosis.

Se intentó realizar EEG y estudio de tomografía axial computarizada (TAC) con y sin medio de contraste, pero los primeros días fue difícil ya que el usuario permanecía muy agitado. No se logró sedar con dosis máxima de hidrato de cloral o con lorazepam. Fue necesario usar neurolépticos (haloperidol y prometazina) de forma parenteral para lograr disminuir la agitación. Finalmente fueron realizados con éxito. Aunque al paciente se le explicaron los procedimientos de forma reiterada, persistía con dificultades para comprenderlos y acatar las indicaciones.

Acerca de su funcionamiento ejecutivo y motor se hacen algunas observaciones. Intenta jugar con la computadora del consultorio, pero sólo llega a tocar el “click” del “mouse” de forma repetitiva. En un programa de dibujo sólo hizo algunos trazos simples. Le es muy difícil seguir indicaciones de dos o más pasos, aunque en los momentos donde está tranquilo logra seguir órdenes de un paso. De forma voluntaria, un día, dibuja una casa y un árbol. Llama la atención que dibuja un árbol con poco follaje, sin raíces y una casa transparente y sin base.

Posterior al aumento de risperidona se le nota una mejoría. Se le ve más sonriente en ocasiones. Hace menos crisis de llanto y angustia, dice que se siente bien, se acerca más a otros y deja de preguntar por su madre. Su manejo en general se describe más sencillo y cada vez es menos frecuente sujetarlo. Sin embargo, persiste inquieto, siempre tendiendo a explorar su entorno, jugar con algún objeto que le llame la atención para luego abandonarlo y seguir deambulando. Continúa también la tendencia a entrar a los consultorios sin avisar y dar vueltas sobre sí mismo. Igual sigue respondiendo lacónicamente en las entrevistas, solo logra dar bien sus datos personales y decir que se siente bien. Sí se notó que sus conductas inadecuadas con otros le podrían traer problemas. Perseguía a otros pacientes y les hacía “bromas” que consistían en susurrarles malas palabras al oído, o soplarles el cuello por la espalda, esta conducta lo ponía en situación de riesgo. Con algunos accesos de risa inadecuados. A veces se defeca en el cuarto, y parece que lo hace de forma voluntaria, como algo natural. Se decide ajustar dosis de ácido valproico. Pocos días después se aumenta dosis de risperidona y se comienza a prescindir del uso de lorazepam hasta suspenderlo, en parte porque, a veces, se le veía muy embotado, lo cual no altera mucho su estado.

Se intenta indagar frecuentemente y por todos los medios si ha experimentado fenómenos sensorceptivos anómalos, pero no contesta, no refuta ni confirma esto. Así la anamnesis y la exploración y descripción de lo que experimenta el paciente es difícil. Un día lo visita el padre y al día siguiente no pudo decir quién lo había visitado, pero dos días después dice que lo recuerda, sonríe y se pone a correr. Además, continuaron las entrevistas familiares. Llamó poderosamente la atención que la madre reportara al principio de su internamiento que tenía un funcionamiento normal para su edad sin alteraciones en los diferentes dominios cognitivos y de socialización; sin embargo, en una de sus visitas por este tiempo declaró que lo veía “como él es”.

Ante su leve mejoría y el hecho de que su madre lo encuentra mejor “como es él”, se traslada a pabellón de adolescentes. Se comienzan trámites para realizar RMN. Así mismo, el reporte de EEG fue normal. También las serologías por hepatitis fueron negativas, el ELISA por HIV no reactivo y los niveles de ceruloplasmina plasmática eran normales. Para descartar un trastorno neuropsiquiátrico relacionado a infección por estreptococo se hizo medición de la anti estreptolisina O, la cual fue negativa.

Este cambio de ambiente generó que le volviera cierta ansiedad, aunque parece claro que no se muestra tan angustiado como antes y sigue indicaciones sencillas. Siempre dando vueltas en círculos. Se hace una sesión con el padre pocos días después y el mismo relata que su hijo está “perfectamente normal”. Parece que hay poca comprensión de la necesidad de continuar el internamiento o de los procedimientos médicos, a pesar de la información amplia que se brinda.

De nuevo hay un leve empeoramiento en los días que siguieron a su llegada al pabellón, a pesar de que al inicio estuvo más calmo. El 26 de junio se describe que no acata indicaciones y que empezó a golpear a otros pacientes. Se decide aumentar dosis de valproato. Tres días después persiste con estas conductas. Se detectan niveles subterapéuticos de valproato por lo que se sube la dosis.

Para inicios de julio su conducta se resume así: “JMP se comporta intranquilo. Da vueltas por el servicio sonriendo. A veces intercambia con otros menores algunas palabras, se ríe sin motivo, hay que darle indicaciones constantes sobre lo que uno desea que haga. Hace movimientos repetitivos como dar saltos o balancearse cuando se emociona...es poco lo que habla...se mete el dedo en la nariz y el ano y lo huele...cuando le llamo la atención da una vuelta y se va”. También se anota “no logra mantener una conversación sencilla, sus períodos de atención son muy cortos...la interacción con sus pares sigue siendo inadecuada...les huele el trasero o se toca los genitales y quiere que otros lo huelan”. Se decide dejar dosis fija de clonazepam. Se aumenta dosis de risperidona, y, al notarlo con datos de extrapiramidalismo de probable origen medicamentoso (tremor en reposo distal y leve signo de rueda dentada positivo en miembros superiores) se prescribe biperideno con lo que resuelve el mismo.

Los días posteriores continúa más calmo. Logra sentarse algunos minutos a dibujar y escribir algunas frases. Mantiene similar su inatención y las conductas repetitivas y la tendencia a la hiperactividad. Padres notan la mejoría e insisten en su salida y en que ellos podrán cuidarlo en casa mientras se recupera.

Al repasar la historia, se consideró dudoso poder afirmar que el joven tenía un desarrollo neurológico, social y emocional acorde con un joven de su edad de trece años. Sus conductas

repetitivas, estereotipadas y sus déficits en la comunicación e interacción social, así como la necesidad de recibir estímulos sensoriales particulares como el olor del pelo de las personas, apuntaban más claramente a un trastorno del espectro autista, fue devuelto a la familia ante la insistencia de ésta de querer tenerlo en casa, se comienzan a dar recomendaciones para manejo en casa. Se pacta con los padres que su egreso será posible luego de realizar una RMN, ya que la misma podría aclarar dudas acerca del diagnóstico diferencial.

Finalmente, esperaron a que se realizara dicho estudio. El día de su cita fue pre medicado con midazolam vía intravenosa. Sin embargo, el usuario se torna inquieto de nuevo y no se logró hacer el estudio en esa ocasión.

Después de esto la familia solicita poder llevárselo a casa, considerando que le hará mejor estar en un ambiente familiar. Finalmente solicitan una salida exigida del centro de salud. Ante la mejoría del usuario y el deseo de sus padres se otorga el egreso. El joven egresa alerta, eutímico, siempre mostrando las conductas anotadas. Con un discurso lacónico y cortante sin estructurar ideas delirantes ni suicidas u homicidas. Tampoco hubo datos al egreso de trastornos sensorio-perceptivos. Hipervigil, hipotenaz. Consciente, orientado en persona. Impresiona con limitación intelectual. Juicio crítico debilitado. Con limitada capacidad de introspección. El tratamiento médico al egreso consistía en risperidona, ácido valproico, biperideno y difenhidramina como hipnótico.

5.2 Resultados de pruebas de imagen, gabinete y psicodiagnóstico

5.2.1 TAC de cerebro con y sin medio

“Sin alteraciones en sistema ventricular. Cambios de discreta atrofia cortical”

5.2.2 Pruebas psicodiagnósticas

Se realiza la prueba de dibujo de figura humana, dibujo de familia, test de inteligencia no verbal TONI-2 y test gestáltico de Bender.

“En el test de la figura humana se obtiene una edad de maduración de seis años y once meses, lo cual es menor a su edad cronológica. Entre los elementos cualitativos se encontró un pobre auto concepto con problemas en el control de impulsos, poca expresión de la afectividad y una tendencia a la infantilización”.

“En el dibujo de la familia se observa una clara agrupación de los miembros, pero también indicios de agresividad y un acercamiento a la figura materna a la que diferencia claramente de los miembros masculinos. No hay un adecuado afianzamiento a la realidad. De esta forma también se observan dificultades en la autoestima”.

“En cuanto al test gestáltico de Bender, el joven lo realiza con dificultad. Comete errores de desproporción, separación y distorsión de las imágenes lo cual puede ser un indicador de lesión neurológica”.

“En el test de inteligencia no verbal tuvo un puntaje de 11, que sugiere un coeficiente intelectual de 79, lo que indica un funcionamiento bajo aun en tareas que no requieren la mediación del lenguaje, por lo que confirma, tal y como se ha observado a nivel cualitativo, dificultades cognitivas relacionadas con la resolución de problemas, y el razonamiento abstracto figurativo”.

5.2.3 Electroencefalograma

EEG en vigilia reportado como normal.

6 Discusión

El propósito de la siguiente discusión es analizar las características clínicas del cuadro presentado anteriormente, los aspectos sociodemográficos y posibles factores de riesgo particulares, reflexionar sobre la fenomenología del autismo y la psicosis y las formas en las que se traslapan, también sobre las dificultades que puede traer hacer un diagnóstico diferencial. Así mismo, sobre los correlatos neuroanatómicos y neurofisiológicos que podrían relacionar a ambas entidades. Finalmente se disertará sobre el tratamiento y futuras áreas de investigación del tema en nuestro país.

El caso anterior es el de un usuario joven, masculino de trece años, con primaria completa; quien tiene dos hermanos menores y vive con su madre y su padre. La familia tiene una situación socioeconómica algo difícil, viven sólo del salario del padre pero logran cubrir sus necesidades básicas. El joven fue ingresado al HNP, referido del servicio de psiquiatría más cercano a su localidad donde estuvo internado por cuatro días, por un cuadro que al inicio pareció ser de unos ocho meses de evolución, luego de un evento traumático. Fue tocado en los genitales por dos muchachos mayores en un parque de la localidad. Posteriormente, fallece un abuelo.

Se describe primero un cuadro de inhibición psicomotora, con mutismo, lo que parecía negativismo (“se quedaba viendo no hacía nada, aunque uno le dijera, había que moverlo a la fuerza”), hipoactividad, permanecía sentado en un solo lugar por un tiempo considerable. Además, presentaba algunas ideas de poder ser contaminado con gérmenes o “microbios”. No quería bañarse o que lo bañaran ya que le parecía que el agua estaba contaminada. Rechazaba los alimentos, pero nunca explicó la razón. Hablaba, como se dijo, sumamente poco, incluso

para lo que la familia estaba acostumbrada de él en cuanto a producción del lenguaje. No se describe que adoptara posiciones extrañas o incómodas. Tampoco signos de flexibilidad cérica u otros síntomas de catatonía como ecolalia, ecopraxia o catalepsia.

Parece que esto fue precedido por un estado del ánimo depresivo manifestado por llanto fácil y muy abigarrado en su expresión, los días siguientes a la muerte del abuelo, que fue interpretados como reacción natural a un estresor muy importante.

El cuadro pareció estabilizarse por unos meses cuando lo sacaron del colegio, pero vuelve con los mismos síntomas unos cuatro meses previo a su ingreso. No se logró dar cuenta de ese empeoramiento más que la insistencia de familia y comunidad de que volviera al colegio y la imposibilidad en ese momento de matricularlo en otra institución.

Se siguió esta etapa por una fase de agitación psicomotora que fue lo que precipitó su hospitalización. Describen que comenzó hablar “más de la cuenta” algo extraño en él, y lo que decía eran palabras soeces y hablaba de “puta” y “culo”. Pasaba sumamente inquieto, caminando de un lado a otro, increpando y hablándole insistentemente a los demás. No acataba indicaciones y su manejo era muy difícil. Se tocaba mucho los genitales y el ano y jugaba con heces. Comía mucho unos días pero luego más bien rechazaba los alimentos. Tenía insomnio global. Fue en esta etapa donde los padres vieron mayor disfunción y fue la causa para consultar.

Acerca de sintomatología psicótica ésta se manifestó principalmente por conducta y discurso desorganizados y algunas ideas de contaminación que, según los padres, el usuario no presentaba de forma pre mórbida. Debido a sus dificultades de comunicación y lapsos de atención muy cortos, la exploración fenomenológica de sus síntomas fue un reto clínico. La

exploración profunda de los temas de contaminación solamente logró angustiarse más. También, por ejemplo, en su hospitalización se describe que a veces decía que alguien le quería hacer daño. No logró explicar qué significaba esto de los gérmenes para él y la extensión de esta idea, por lo que no se logró determinar si su naturaleza era obsesiva, sobrevalorada o delirante, aunque su conducta, el hecho de no bañarse o no tomar agua, apunta a una creencia intensa, casi irreductible, que modificaba mucho su conducta, características que podrían corresponder a una idea delirante.

Así mismo, no se logró determinar la presencia clara de alteraciones sensorio-perceptivas. En ocasiones el paciente parecía no responder solo a estímulos externos. Padres referían que hubo momentos donde observaban soliloquios en él, sin lograr precisar qué decía. Sin embargo, al intentar explorar con él los síntomas y que describiera estos fenómenos desde su perspectiva durante la entrevista, el joven cooperó muy poco. La reacción que se anotó de su parte fue la de ponerse a llorar y llamar a la madre al tocar estos temas así como el abuso que sufrió de parte de dos muchachos mayores que él.

Durante su estancia se notaron conductas repetitivas y estereotipadas y problemas importantes en la socialización y el lenguaje que al inicio impresionaban de inicio subagudo y no, como se determinaría más tarde, parte de un funcionamiento basal inferior al esperado para su edad cronológica. Esto principalmente se debió a que el cuidador principal, su madre, probó ser difícil de historiar ya que no lograba precisar síntomas, fechas y momentos claves del desarrollo tanto normal como disfuncional de su hijo.

Llama la atención que, con el tratamiento instaurado se logró mejorar la agitación psicomotriz, el negativismo y las ideas de contaminación, que no volvió a presentar en su hospitalización.

Sin embargo, las conductas repetitivas, que hacía siempre de la misma manera (estereotipadas), como dar vueltas en círculos o dar pequeños saltos, así como la búsqueda de estímulos sensoriales, que cuantitativamente eran intensos y cualitativamente curiosos y extraños, como oler el cabello a otros sin comprender lo inadecuado de esta conducta socialmente, no mejoraron de forma satisfactoria con el tratamiento prescrito.

Finalmente, ambos padres declaran que estas conductas son usuales en él y que así es “como es él”. Su maestra del año previo también aportó más información al respecto, acotando que las mismas conductas observadas mientras estuvo hospitalizado las tenía al menos uno a dos años antes. Los mismos padres recuerdan que siempre le fue difícil hacer amigos, no podía jugar lado a lado con sus pares, parecía costarle mucho compartir y seguir las reglas de los juegos en grupos, así como no poseer las mismas habilidades que sus compañeros. Esta destreza motora poco desarrollada para su edad fue evidente también durante su ingreso al compartir con otros muchachos; sus movimientos lo hacían parecer más infantil comparado con otros chicos de su edad.

Es interesante que su madre recuerda un deterioro más marcado en su socialización a partir del quinto grado de escuela, cuando tenía alrededor de diez años de edad. Se volvió más callado e introvertido de lo que era y le fue más difícil socializar. Así mismo empieza a disfuncionar académicamente de forma más marcada. Cuando ingresa a sexto grado, la madre reconoce dificultades en “redacción” pero no puede caracterizarlas; solicita a su favor ayuda académica y le ayudan con una adecuación curricular no significativa en la asignatura de Español. También llama la atención que previo al cuadro agudo de inhibición/desorganización

que hizo, se mostraba muy preocupado con temas del desarrollo como tener una voz más grave, “de hombre”.

Tomando en cuenta todo lo anterior el juicio clínico apuntó a que era muy poco probable que el neurodesarrollo del paciente haya sido completamente normal. Esto aunado a los problemas en la comunicación y el lenguaje y las conductas repetitivas, llevó a la conclusión diagnóstica de que se trataba de un TGD lo que se observaba más allá de los síntomas de desorganización de la conducta y el pensamiento. Así también, los últimos síntomas se considera síntomas positivos de psicosis, aunque no se logró documentar francamente ningún delirio o alucinación. Como se mencionó, estos síntomas mejoraron de forma importante con el tratamiento farmacológico instaurado.

Por último, es importante mencionar la posibilidad de que el usuario portara también una limitación intelectual, evidenciada principalmente por el test de inteligencia no verbal TONI, en el cual puntuó por debajo de lo esperado para la edad. Esto podría explicar sus dificultades académicas en sus últimos años de escuela, en escritura y en comprensión de situaciones sociales complejas que lo hacían parecer como un niño, comparado con los jóvenes de su edad. Aun así, las pruebas se realizan en un momento de crisis y no se logró darle un seguimiento al paciente y observar cómo evoluciona. Además, según la madre, había logrado pasar los grados académicos todos los años pasados, aunque con la nota mínima necesaria en muchos casos. Así, una limitación cognitiva limítrofe o leve es una posibilidad que no se logró descartar completamente.

6.1 Sobre el diagnóstico

Muchas de las características clásicas del autismo son evidentes en las conductas particulares del paciente. Según los criterios diagnósticos del DSM-V para TEA, el usuario presentaba lo siguiente:

- 1- Tenía una importante discapacidad en la socialización, en diversos contextos. Le costaba compartir el juego imaginativo con otros, comprender las reglas sociales de interacción y en general hacer amigos. Así mismo, tenía muchos problemas para modular su conducta de forma que pudiera adaptarse a las reglas sociales de convivencia. Por ejemplo, tendía a demostrar afecto de forma inadecuada, así como exhibir conductas no aceptadas socialmente como oler el cabello de otros. Eran notables importantes fracasos en la comunicación recíproca con otros, sin lograr mantener una conversación normal con alguien.
- 2- El usuario también presentaba algunas conductas repetitivas y estereotipadas. Hacía movimientos en círculos constantemente o pequeños brincos en los momentos donde se emocionaba de alguna forma o por alguna cosa, siempre de la misma forma. Otro hallazgo clínico interesante es el interés particular por estímulos sensoriales del entorno que son inusuales e inadecuados por su calidad o por su intensidad. Esto se manifestaba principalmente por la intención de olerle la cabeza, el pelo y a veces los genitales a otros y, en general, de tocar y jugar con el cabello de los demás sin pedir permiso. También solicitaba que se lo hicieran a él. Es curioso que presentara un temor al agua, a ser bañado, algo que la madre no notaba antes como el olerle el pelo a los demás, conducta que ella identifica como una conducta basal y normal en él. Este

rechazo al agua parece más bien ser producto de la idea de que podría estar contaminada más que por una alteración de la sensibilidad. Sus intereses en general eran pocos. El único interés intenso y algo inusual era que más joven tenía muchos peluches, así como carros, que los padres consideran la pasión de su hijo, parece que jugaba mucho con estos juguetes. Los padres nunca lo vieron como un problema, tampoco la maestra o hermanos mencionan esto como una dificultad, sí impresiona que estos intereses eran de los pocos que tenía y terminan siendo algo inusuales para un joven que está entrando en la adolescencia. No se describen tampoco conductas inflexibles y ritualistas u obsesivas. Tampoco gustos particulares de comida o hipersensibilidad ante algunos estímulos como táctiles, auditivos o visuales.

- 3- Parte de lo interesante del caso es que no queda claro la edad de inicio de estos síntomas. Es claro que eran algo notable en él desde al menos dos o tres años antes de la crisis que precipita su ingreso. Sin embargo, los síntomas deben de estar presentes desde las primeras fases del periodo de desarrollo. La madre, como se comentó, no logró aportar estos datos. Dijo que había sido normal su desarrollo, pero al mismo tiempo dijo lo mismo de los últimos años, lo cual no era del todo cierto. Sí parece que, desde que fue escolarizado en el “kínder”, ya le costaba hacer amigos, no participaba en grupos de juego con pares y le costaba interactuar con los demás. Así, algunos datos sugieren un inicio muy temprano de los síntomas. Cabe destacar que el DSM-V hace la acotación de que algunos síntomas no podrían notarse hasta que las presiones sociales o académicas excedan las capacidades adaptativas del individuo. Recordemos que se trata de una entidad de presentación heterogénea en la cual las personas que la

sufren se colocan en un continuum de severidad sintomática. Podría corresponder, en este caso, que los síntomas del usuario no eran aparentes hasta que así se hicieron por las presiones sociales cada vez más altas en él, a la edad de unos diez a once años, que fue cuando la madre notó un empeoramiento en las habilidades sociales y del lenguaje. A esta edad muchos de sus pares ya se esperaba que estuvieran en un proceso de maduración que tal vez el joven usuario no logró alcanzar. Otra posibilidad, no excluyente, es que los padres estuvieran pasando un proceso de negación por tener que admitir que su hijo padece de un trastorno neuropsiquiátrico, o que los mismos no notaran problemas en el desarrollo que hubieran sido evidentes a otros.

- 4- Es claro que estos síntomas causaban una gran disfunción en el usuario, quien no tenía amigos, le causaban problemas académicos en especial en Español, derivado de sus problemas de comunicación y en el lenguaje. No logra jugar y hacer lo mismo que sus compañeros de la misma edad en procesos de motora gruesa (correr, jugar fútbol) y fina (dibujar y escribir). Ameritó adecuación curricular y eventualmente fue sacado del colegio a su solicitud.
- 5- Aunque se identificó una posible limitación intelectual de limítrofe a leve, esto no impide que se haga un diagnóstico de TEA, según el DSM-V. Se indica que de presentar una limitación intelectual co-mórbida debe tener todos los otros síntomas de TEA y su nivel de lenguaje debe de estar por debajo de lo esperado para su edad. Primeramente, no se logró establecer de forma clara una limitación intelectual. El paciente estaba en un lugar extraño para él, en el momento de las pruebas, por lo que se deberían repetir en otro momento. Además, se había mantenido con notas regulares

en toda su escuela sin necesidad de ayudas académicas. Su limitación en la socialización y comunicación, en cambio, eran claramente notables y siempre le provocaron disfunción, y siempre fue evidente que era más limitado en esto que sus pares de la misma edad. El investigador considera que es difícil hacer un diagnóstico de limitación intelectual en este joven en este momento, pero sí que es necesario evaluar al usuario por problemas cognitivos a nivel ambulatorio.

Acerca del diagnóstico de trastorno psicótico agudo:

- 1- Se debe de presentar al menos un síntoma psicótico, ya sea alucinaciones, delirios, o discurso desorganizado, o dos, si solo se trata de conducta extraña o desorganizada. En este caso, como se ha mencionado, ha sido difícil determinar la presencia de una idea delirante. Mencionó algunas veces creer que el agua estaba contaminada y esto lo llevaba a desviarse de su conducta usual, lo cual podría catalogarse como una idea falsa, la cual cree con firmeza, irreductible, un delirio. La conducta desorganizada y con algunos síntomas de catatonía (negativismo, estupor, mutismo) era notable desde el ingreso y fue la causa principal de consulta, en especial la conducta desorganizada. También fue muy notable la presencia de un discurso que en ocasiones se describió como disgregado o incoherente. Esto sigue dando algunas dudas, pues su comunicación era muy escasa y su atención e interés por los otros eran cortos y cambiantes, por estas razones es difícil determinar si lo observado se debía a un verdadero trastorno formal del pensamiento o a manifestaciones del vivir mucho más en un mundo interno que lo hace no estar al tanto del ritmo de la conversación que lleva con otros lo que puede parecer, para observadores, como que se disgrega al

hablar. Como se mencionó previamente, es usual que algunas personas con TEA manifiesten alguna forma de trastorno formal del pensamiento derivado de algunos procesos particulares de pensamiento. Por ejemplo, la pobreza del discurso no puede considerarse un trastorno del pensamiento de índole psicótico ya que es más fácilmente explicable por el trastorno autista y parecía ser usual en él previo a la crisis a la que nos referimos. También, la aparente disgregación puede deberse a que el joven manifiesta abiertamente su mundo interno sin consideración a la conversación que mantiene con otros, que en todo momento parecía no interesarle, siguiendo el hilo de sus propias ideas, desconocidas para quienes lo escuchan, abiertamente.

- 2- En cuanto a la duración de los síntomas psicóticos, cabe destacar que ésta fue mayor a un mes, que es el límite de tiempo que establece el DS-V para un TPA. Parece que hubo una primera crisis de inhibición psicomotora, con síntomas catatónicos e ideas de contaminación, precedido por algunos síntomas depresivos como ánimo depresivo, llanto fácil, insomnio e hiporexia, que duró unos tres meses luego de lo cual se estabiliza considerablemente y luego viene el período de agitación psicomotora que duró también unos meses, hasta que estuvo hospitalizado.
- 3- Se descartaron otras causas orgánicas o toxicológicas para sus síntomas de psicosis. El examen toxicológico en orina resultó negativo, así como las serologías por virus de hepatitis-A, B y C. El ELISA por HIV fue no reactivo. No se encontraron títulos elevados de antiestreptolisina-O, lo que descartó un síndrome neuropsiquiátrico relacionado con infección por estreptococos. Los niveles de ceruloplasmina fueron normales, lo que descarta enfermedad de Wilson con manifestaciones

neuropsiquiátricas. Se descartó presencia de un estatus epiléptico no convulsivo o de psicosis relacionadas con la epilepsia, con un EEG normal y la ausencia de una historia o semiología que sugiera la presencia de crisis convulsivas. Cabe destacar que el reporte de la TAC indicó que podría haber una atrofia cortical, difusa. Esto llama mucho la atención ya que no concuerda con el cuadro del usuario. Como se ha dicho previamente, es usual más bien observar un aumento del volumen de SG, en especial a nivel fronto-temporal en personas con TEA, que se normaliza en los años de adolescencia, así como una disminución de la SB en general. Se espera que la TAC no revelara mayores alteraciones ya que éstas son observadas en estudios de volumétricos por RMN y con ITD, difíciles de dilucidar en una TAC. Las alteraciones reportadas más bien corresponderían a un paciente con esquizofrenia. Sin embargo, en ésta la atrofia tiende a ser más fronto-temporal y se suele encontrar de forma concomitante aumento del tamaño de los ventrículos laterales, lo que no fue observado en el paciente. Por estas razones es que el resultado de la TAC no concuerda con lo observado en el paciente, ya que no es usual verlo en un TEA, en especial a edades tempranas, o una psicosis primaria aguda de novo. Tampoco pueden explicarse los hallazgos por ser secundarios a tratamiento farmacológico ya que el usuario nunca había sido medicado con antipsicóticos o anticonvulsivantes. Podrían corresponder estos hallazgos con errores en la interpretación del estudio o en la toma del mismo. Hubiera sido de gran utilidad ampliar estos estudios con una RMN, la cual se intentó realizar, pero no se pudo por dificultades de manejo del paciente y por solicitud de salida exigida de los padres, lo que vio truncada la posibilidad de seguir estudiando al usuario.

- 4- Como se dijo, sus síntomas no se logran explicar por otro trastorno mental y del comportamiento. De esto se hablará más adelante en la sección de diagnóstico diferencial.

Desde el punto de vista nosológico, el paciente cumplía con los criterios diagnósticos del DSM-V para TEA. Cumple con todos los criterios para un TPA. Sin embargo, se hace la aclaración que estos estuvieron representados por síntomas catatónicos, de desorganización de la conducta, así como algunas ideas de contaminación. Algunos síntomas como la presencia de neologismos y disgregación del pensamiento, considera el investigador, que no necesariamente se deben adjudicar a un origen psicótico, ya que no se pudo determinar si eran manifestaciones de los problemas de comunicación y lenguaje del usuario, que pueden aparentar un TFP en pacientes con TEA como indica la evidencia científica.

Se hace excepción en cuanto al tiempo de evolución que fue más de un mes para los síntomas de desorganización de la conducta y el pensamiento. Aun así, el cuadro fue relacionado muy específicamente a un estresor agudo, entiéndase el abuso sexual relatado por el menor y, muy posiblemente en los meses previos a su ingreso, la amenaza de retornar al centro de estudios donde habían asistido los supuestos perpetradores. No recibió un tratamiento adecuado durante todo este tiempo. Según el DSM-V, si el trastorno persiste por más de un mes, pero por menos de seis meses se codifica como trastorno esquizofreniforme, incluso, tiene el especificador de que se puede dar como diagnóstico provisional mientras se espera la recuperación del paciente.

6.2 Sobre los aspectos fenomenológicos

El diagnóstico de fenómenos psicóticos no es enteramente posible sin antes considerar los aspectos del neurodesarrollo. Los estudios de casos son muy ricos en este tipo de información ya que proveen datos de las experiencias específicas de los usuarios. Ciertamente los fenómenos sensorceptivos y las ideas delirantes deben explorarse con cautela y con muchas consideraciones en niños. Se ha reportado, como se comentó, que la identificación de síntomas de primer rango de esquizofrenia es poco confiable en personas con CI por debajo de 50 o en niños menores de siete años. Hay reportes de que niños de siete años o menos tienen con frecuencia ideas ilógicas y pueden hacer asociaciones laxas de las mismas. Las alucinaciones y delirios deben distinguirse de amigos imaginarios o pretendidos (por ejemplo ser amigo de algún súper héroe de moda), relaciones con algún objeto transicional, preocupaciones o pensamientos estereotipados, externalización concreta de sentimientos o pensamientos, o pseudo alucinaciones o ilusiones. Esta dificultad en ser un informante confiable de su propio estado mental se intensifica más aun cuando se trata de niños con problemas del desarrollo y TEA, debido a las dificultades de comunicación inherentes y al tener ideas y conductas particulares, por tema o intensidad, estereotipadas, así como dificultades de integración sensorial.

Es importante mencionar que la consulta en psiquiatría por fenómenos psicóticos en niños es relativamente frecuente y sin embargo, un trastorno psicótico en la infancia es algo raro. La mayoría de estos fenómenos tienden a corresponder a pseudoalucinaciones e ideas sobrevaloradas o fantasiosas propias de las distintas etapas del desarrollo. Algunos niños pueden reportar sensaciones de control pasivo al pasar por algunas etapas del desarrollo motor.

En los TEA, sus características de dificultad para interpretar las emociones propias y ajenas, de desarrollar una teoría de mente adecuada e intereses estereotipados, hacen que les sea difícil comprender a lo que se refieren otros al explorar estos síntomas. El simple hecho de que les sea difícil comprender los estados mentales propios y ajenos los hace poco confiables en reportar fenómenos como si las alucinaciones vienen desde sí o “desde afuera”, por ejemplo, algo que para ellos sería difícil de comprender. Ciertamente, algunos incluso han sugerido que pueden haber adultos mal diagnosticados con esquizofrenia que en realidad porten un TEA (Pearlman, 2000). No es que ambas entidades no puedan coexistir, sí lo pueden hacer; sin embargo, es muy difícil determinarlo y los TEA son estadísticamente mucho más frecuentes que la esquizofrenia. Con respecto a neologismos o trastorno formal del pensamiento, también son vistos con frecuencia en TEA's y trastornos del lenguaje. También la catatonía puede presentarse hasta en el 17% de pacientes con TEA.

Como se mencionó, es posible que personas con TEA exhiban distintas formas de TFP y de ideación paranoide y referencial, sin relacionarse éstas con un origen psicótico. En especial, el TFP es más un producto de fenómenos idiosincráticos del pensamiento, externalización de pensamientos sin mucha consideración, expresión del mundo y de vivencias internas.

Algunos fenómenos con los que se debe hacer diagnóstico diferencial de psicosis son fenómenos imaginarios o de juego, fenómenos disociativos, rumiaciones estereotipadas, preocupación ansiosa, ilusiones y flashbacks. En los TEA son de importancia las rumiaciones estereotipadas, las ilusiones, los fenómenos imaginarios y las preocupaciones ansiosas. Las estereotipias pueden ser de varios tipos, motoras, del pensamiento, del lenguaje, sensoriales, de intereses, memorias, rutinas y habilidades. Así, ciertos contenidos intensos, repetitivos,

inusuales y poco flexibles del pensamiento pueden relacionarse más a estereotipias del pensamiento que un fenómeno psicótico en personas con autismo.

En el caso que nos ocupa, se evidenció algún grado de trastorno formal del pensamiento manifestado por pobreza del discurso, por responder algo que no viene al caso en las entrevistas, cambios de tema sin considerar al interlocutor. Parece que previamente se comunicaba de forma más eficiente con la familia, y esta alteración fue algo que ellos acotaron como un cambio en su basal. Es interesante señalar que algo de esto mejoró con el tratamiento, pero hacia finales de su estancia hospitalaria aún se le notaban algunos problemas para hilvanar ideas con coherencia durante las conversaciones, las que mantuvieron en todo momento la monotonía y la unidireccionalidad que las caracterizaba. No fue posible determinar la proporción de este curso inusual del pensamiento que se debía quizás a una psicosis, y la que se debía a su forma particular de ser y relacionarse.

6.3 Sobre el diagnóstico diferencial

En este caso, se debe hacer diagnóstico diferencial con un episodio depresivo mayor. Es claro que hubo algunos síntomas depresivos justamente al inicio del cuadro, días después de los dos estresores mayores, la muerte del abuelo y el evento traumático. Se describe llorando mucho, apático, inhibido con insomnio e hiporéxico. No se logró determinar el contenido del pensamiento en ese momento. Se desconoce si había ideas de culpa inapropiadas, de minusvalía o negativas de sí mismo u otros. Sí mencionaba algo que sugería que pensaba en la muerte, “quiero irme con mi abuelo”, aunque esto tomado en su contexto sociocultural y el duelo que sufría podría ser una manifestación natural del mismo. Se desconocen sus creencias relacionadas con la muerte o suicidio. Algunos de estos síntomas impresionaban catatónicos.

De los criterios para catatonía del DSM-V el usuario presentaba tres de doce (negativismo, mutismo y estupor), con lo cual se puede hacer un diagnóstico de síndrome catatónico. El síndrome catatónico, como es conocido, se puede dar por diferentes causas psiquiátricas o médicas. Tanto un episodio depresivo mayor como un trastorno psicótico agudo pueden dar síntomas de catatonía. Para diferenciar entre ambos es necesario valorar el tiempo de instauración y la evolución del cuadro, así como síntomas asociados.

Cabe destacar que estos síntomas no persistieron en el tiempo y mejoraron con retirarlo del colegio. Además, el cuadro que lo llevó a consultar fue más bien de agitación psicomotriz, algo de verborrea, conducta desorganizada y un poco desinhibida, habiendo desaparecido los síntomas de mutismo, estupor y negativismo. Luego se notó que sus dificultades en el lenguaje y la comunicación eran crónicas y más bien parte de un TEA.

Con todo esto, parece que hubo un síndrome catatónico con algunos síntomas depresivos. Sin embargo, no fue ello lo que lo lleva a consultar específicamente y los síntomas casi que habían desaparecido a su ingreso, por lo que un episodio depresivo mayor con síntomas psicóticos y catatónicos no explica completamente el cuadro observado a su ingreso. Es importante mencionar, eso sí, la reactividad del cuadro ante los estresores mencionados, característico de muchos trastornos psicóticos agudos.

Como se ha venido discutiendo ampliamente, la EIMT es un diagnóstico diferencial clásico y obligatorio en casos como este. Según los criterios del DSM-V, si existen antecedentes de un TEA, el diagnóstico de esquizofrenia solo se puede realizar si los delirios o los otros síntomas tanto positivos como negativos están presentes por un mes o más, o menos si se trató con éxito. Considero este criterio deficiente al considerar los episodios agudos. Un brote psicótico breve

podría ser tratado satisfactoriamente por menos de un mes en una persona con TEA sin necesariamente tratarse de una esquizofrenia.

Sí parece útil considerar al funcionamiento basal del individuo previo al inicio de los síntomas. Para diagnóstico de esquizofrenia se requiere que el individuo tenga un retroceso en su funcionamiento psico-social y que no vuelva con facilidad a su funcionamiento previo al inicio de los síntomas. Los síntomas deben estar presentes por al menos seis meses con un mes de síntomas positivos. Esto parece ser lo más útil clínicamente para hacer un diagnóstico diferencial. Ciertamente, algunos autores declaran que para distinguir entre ambas entidades es necesario realizar una historia del desarrollo detallada. El paciente que nos ocupa, ya tenía un funcionamiento psico-social comprometido previo al inicio de los síntomas y los padres relatan que observaron una recuperación casi completa al estado que ellos consideraban normal. Este funcionamiento comprometido se pudo rastrear desde la edad de 5 años, (ingreso al “kínder”, inicio de escolarización). Según la literatura, estas alteraciones pueden ser evidentes desde los tres años de edad o después, si las exigencias del medio no lo hacen aparente. En cambio, no es usual que la esquizofrenia de inicio muy temprano comienza a manifestarse antes de los siete años. También los pacientes esquizofrénicos tienden a tener menor dificultad para expresar sus ideas y experiencias que los pacientes con trastornos autistas.

En este caso, las dificultades en la expresión y comprensión del lenguaje y en la reciprocidad social, estaban muy por debajo de lo esperado para la edad y se notaban desde la infancia temprana, señalan más hacia la presencia de un trastorno autista. De la misma forma, los

intereses intensos y muy restringidos así como las conductas ritualistas y estereotipadas prominentes son más características de los TEA.

No parece que haya habido un período de síntomas positivos o negativos residuales, ya que los síntomas de psicosis mejoraron mucho con el tratamiento, aunque esto no se puede afirmar del todo por desconocer su evolución al salir del hospital, los padres manifestaron en varias ocasiones que el joven había retornado a su condición usual. Así mismo, las disfunciones en el desarrollo y en la socialización precedía por muchos años a la psicosis. Con todo, no hay datos claros que apoyen el diagnóstico de una EIMT con la información disponible.

Esto ejemplifica muy bien lo valioso que es mantener una actitud prudente al realizar este tipo de diagnósticos. Así como considerar que es importante explorar los síntomas psicóticos y diferenciarlos de otras manifestaciones del trastorno; máxime lo poco frecuente que es la esquizofrenia de inicio en la infancia.

6.4 Sobre el tratamiento

Los tratamientos recibidos constaron principalmente de antipsicóticos, estabilizadores del ánimo y ansiolíticos. Se utilizó primeramente perfenazina y luego risperidona como antipsicóticos, ácido valproico como estabilizador del ánimo, fluoxetina como antidepresivo, benzodiazepinas como ansiolíticos y antihistamínicos como hipnóticos.

Según las guías de manejo, en el primer episodio psicótico se recomienda uso de antipsicóticos atípicos o haloperidol a dosis mínima tolerable, así como de coadyuvantes como ansiolíticos e hipnóticos o antiparkinsonianos para manejo de ansiedad y efectos adversos de la medicación. Con el uso de risperidona mejoró mucho la agitación y las conductas desorganizadas, así como la ansiedad y miedo que desplegaba en ocasiones.

Muchos síntomas fueron más difíciles de controlar, pero estos parecen ser parte propia de las características del TEA, esto es, que no mejoraron mucho las estereotipias, la inatención, la búsqueda de estímulos sensoriales inadecuados ni la socialización, lo que en realidad no se espera que mejore mucho con antipsicóticos. El uso de fluoxetina, como inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina puede ser beneficioso en el tratamiento de las obsesiones, conductas ritualistas y estereotipadas. Sin embargo, no fue este el caso del paciente, al menos no de forma satisfactoria.

Vemos como la respuesta al tratamiento también apunta a una desorganización psicótica transitoria en un paciente con un trastorno autista. De ser las estereotipias y los trastornos del curso del pensamiento parte de un síndrome psicótico, se hubiera esperado que mejorara junto con las ideas de daño y contaminación y la desorganización en la conducta.

Acerca del manejo no farmacológico, la terapia neurosensorial con distintas técnicas podría ayudar a controlar la conducta de búsqueda de estímulos inusuales, o la hipersensibilidad a otros estímulos. La terapia cognitivo conductual podría facilitar el manejo de la frustración y ansiedad y desarrollo de mejores habilidades sociales y de comunicación.

6.5 Sobre el pronóstico

Dado que la evolución en el hospital se vio truncada por la solicitud de salida exigida de los padres, no se puede establecer claramente un pronóstico. En la literatura se describe que un episodio psicótico agudo puede tener una recuperación total al estado basal del individuo.

El TEA, a diferencia, tiene un curso crónico. Se podría predecir que conforme aumenten las demandas del medio, la disfunción del usuario a nivel social y cognitivo-ejecutivo, podría empeorar. Sin embargo, con el seguimiento médico y terapéutico adecuado y uso de la

medicación, así como con los apoyos académicos y terapéuticos necesarios, muchas dificultades se podrían paliar. La extensión de ello dependerá del paciente y los recursos disponibles, así como la capacidad de seguimiento con que cuenta el usuario y su red de apoyo. Al momento de la realización de este trabajo se desconoce la evolución del usuario luego del internamiento.

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1 Conclusiones

Las características clínicas que presento el paciente a su ingreso hacían pensar, por el grado de desorganización y problemas en el desarrollo del lenguaje y motor, en un trastorno psicótico primario, en especial una esquizofrenia de inicio muy temprano. Sin embargo, al evidenciar que estas alteraciones tenían un inicio muchos años antes de la aparición de los síntomas positivos, desde al menos los cinco años, así como lo importante de las conductas estereotipadas y repetitivas en su cuadro clínico, se hace diagnóstico de un TEA con una psicosis aguda, máxime que los síntomas se asociaron a un estresor agudo. Esto concuerda con los casos reportados en la literatura, en donde se ha visto que las causas más frecuentes de psicosis en autismo son los estresores agudos, los niveles elevados de ansiedad y los trastornos afectivos. Por lo que se concluye que el diagnóstico de trastorno psicótico agudo, posiblemente reactivo, junto con un TEA es aproximación diagnóstica más adecuada.

Se llega a concluir que las características que más se traslapan entre los TEA y los TEE son el aislamiento, la poca comunicación, la asociabilidad y la tendencia a preferir el mundo interno del externo. Así mismo, ambas entidades pueden tener alteraciones en el neurodesarrollo motor, del lenguaje y de las habilidades sociales. Cabe destacar, que también los TEA presentan con frecuencia fenómenos que llevan por fuerza a pensar en psicosis como trastorno formal del pensamiento e ideas inusuales e intensas que pueden parecer delirantes.

Desde la biología se logra explicar esto dado el acúmulo de evidencia de estudios epidemiológicos, genéticos, neurofisiológicos y neuroanatómicos apunta a que tanto la esquizofrenia como el autismo son trastornos del desarrollo neurológico que llevan a una

conectividad neuronal alterada en ambos casos. Así mismo impresiona que ambas entidades despliegan procesos del desarrollo neurológico normales pero acelerados, y diametralmente opuestos. En el autismo vemos un aceleramiento del crecimiento de la sustancia gris en los primeros años de vida, siendo el proceso normal un crecimiento pro más lento. En la esquizofrenia se ve más bien una pérdida de sustancia gris acelerada, que parece ser similar en el patrón de pérdida, al visto en el proceso de poda neuronal de la adolescencia, pero mucho más intenso.

De esta forma este investigador, concluye, apoyando a otros investigadores, que ambas entidades se tratan de dos extremos de un espectro de trastornos del neurodesarrollo que comparten los dominios de alteraciones en la socialización, lenguaje disfunciones motoras en el desarrollo y discapacidad intelectual.

Cabe destacar, que otra conclusión que se considera, se desprende del presente trabajo, es que hay algunas disfunciones del desarrollo que son más frecuentes en personas con trastornos autistas que en esquizofrénicos. Principalmente parece que los primeros destacan en dificultades en la socialización, tienden a tener menos amigos, a tener más dificultades para compartir el juego simbólico y en general menor adaptación social desde edades tempranas. Así mismo, la aparición de conductas repetitivas, ritualistas, intereses restringidos, peculiares e intensos, así como las estereotipias son mucho más frecuentes en pacientes con trastornos autistas. Finalmente, es muy común que estas anomalías se observen y causen disfunción desde al menos los tres años en el autismo, mientras que en la esquizofrenia de inicio muy temprano es raro que se consulte antes de los siete años. No se deja de lado tampoco la importancia del criterio de que debe haber alucinaciones francas e ideas delirantes por al

menos un mes para considerar el diagnóstico de una EIMT. Sin embargo, se concluye que sería útil incluir en las clasificaciones diagnósticas actuales, además, las alteraciones del desarrollo neurológico distintivas de cada entidad, ya que esto, en muchos casos, termina siendo para el clínico, la herramienta final para hacer un diagnóstico.

También se desprenden algunas consideraciones fenomenológicas. Se considera que no todos los fenómenos que impresionen psicóticos en pacientes con autismo lo son en realidad. Hay evidencia contundente de que es común que estas personas presenten distintos grados de ideación paranoide o megalomaniaca, así como de trastorno formal del pensamiento sin que medie claramente un trastorno psicótico. También que se debe de tener especial cuidado cuando hay una limitación intelectual con CI menor a 70 ya que se ha visto que la interpretación de los fenómenos psicóticos en esos casos es confusa y poco confiable, así como con una edad menor a siete años. Los fenómenos que son parte del diagnóstico diferencial de estos síntomas son las preocupaciones obsesivas y ansiosas, las estereotipias del pensamiento y las alteraciones neurosensoriales, así como los amigos imaginarios. Si hay dificultades del lenguaje, en niños pequeños, pueden verse neologismos y asociaciones laxas de ideas.

El diagnóstico diferencial, por ende, se hace difícil. Acerca del trastorno formal del pensamiento se considera una buena estrategia determinar primero la edad del paciente y el funcionamiento basal, para obtener un aproximado, clínico, de su edad de desarrollo. Con esto sabemos que es usual esperar ciertas alteraciones en el mismo en sujetos con edades maduracionales menores de siete años o con coeficiente intelectual menor a 70. Esto puede deberse a que manifiestan procesos de pensamiento internos idiosincráticos y a que no se adhieren a las reglas usuales de conversación, aparentando circunstancialidad, disgregación y

asociaciones laxas de ideas. Así, cuando hay dificultades en mantener conversaciones con otros o la sociabilidad está muy comprometida es usual que parezca que hay un discurso desorganizado. Así, se debe de considerar todos estos escenarios y buscar alteraciones del pensamiento que sean un cambio con respecto de su estado basal, que sean más severas de lo esperables para su edad maduracional (siempre que esta sea mayor a siete años, ya que previo a esta edad es más difícil de identificar fuera del cambio en el estado basal), y que originen un cambio en la conducta del individuo que sea marcadamente inusual.

De la misma manera, las ideas estereotipadas y las preocupaciones ansiosas en autistas pueden ser muy inusuales en su contenido y sostenidas con intensidad, lo que da la impresión de ideas delirantes. En este caso, se concluye que algunos indicadores de psicosis en estos casos podrían ser que las ideas modifiquen la conducta del individuo con respecto de su basal, que la confrontación de los síntomas lo desorganice más, ya que usualmente las personas con autismo pueden discutir sus ideas, aunque las sigan manteniendo; y que le causen malestar importante.

Se propone que al interpretar estos signos y síntomas se tome en cuenta el grado de desarrollo neurológico y del lenguaje, que es específico para cada persona en especial si hay sospecha de alteraciones del desarrollo previas a los síntomas de psicosis. De no ser posible determinar el origen de los síntomas por dificultades del mismo paciente de relatar sus experiencias, por ejemplo, es útil considerar el estado basal de individuo y el grado de cambio que ha habido en éste.

Considera el autor, que se debe de tener especial cuidado con la presencia de un trastorno formal del pensamiento ya que con frecuencia se ve en niños sanos y es usual verlo en

pacientes autistas. Especialmente la pobreza del discurso no se debería de tomar en cuenta como TFP ya que es de las características esenciales que tienen las personas con autismo.

7.1 Recomendaciones

Finalmente, se desarrollan algunas recomendaciones para futuras investigaciones en nuestro país, especialmente al considerar que no se cuentan con caracterizaciones propias de nuestro país y nuestra población.

Pueden ser útiles, primariamente, estudios observacionales descriptivos que analicen a una población mayor de pacientes autistas con psicosis. Luego sería valioso un estudio comparativo entre psicosis de primera vez en pacientes con autismo y en pacientes sin autismo, para determinar mejor las características clínicas propias de cada población y los factores asociados a la aparición de los mismos en nuestro país, y así, generar criterios de diagnóstico diferencial que se ajusten a nuestra realidad.

Al conocer más acerca de los factores de riesgo y sociodemográficos asociados a estas condiciones en nuestra población, se puede avanzar a realizar estudios longitudinales que evalúen la estabilidad diagnóstica de los diagnósticos de trastornos psicóticos en autistas en nuestro país. De esta forma se generarán más herramientas clínicas de diagnóstico y manejo para el beneficio mayor de las personas portadoras de estos trastornos y reducir el impacto en su calidad de vida que estas enfermedades producen.

8 Bibliografía

- Abell F., Hare D. An experimental investigation of the phenomenology of delusional beliefs in people with Asperger síndrome (2005). *autism* Vol 9(5) 515–531
- Alagband-Rad J., McKenna K., Gordon C., Albus K., Hamburger S., Rumsey J., Frazer J., Lenane M. y Rapoport J. Childhood-Onset Schizophrenia: The Severity of Premorbid Course (1995)]. *AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY*. 34:10 1273-1283.
- Alarcon M., Abrahams B., Stone J., Duvall J., Perederiy J., Bomar J., Sebta J., Wigler M., Martin C., Ledbetter D., Nelson S., Cantor R., Gueschwind D. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene (2008). *Am J Hum Genet*; 82:150Y159.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC:APA.
- Arango C., Rapado-Castro M., Reig S., Castro-Forniels J., González-Pinto A., otero S., Baeza I., Moreno C., Graell M., Janssen J., Parellada M., Moreno D., Bargalló N., Desco M. Progressive Brain Changes in Children and Adolescents With First-Episode Psychosis (2012) *Arch Gen Psychiatry*; 69(1):16-26.
- Blackshaw A., Kinderman P., Hare D. y Hatton C. Theory of mind, causal attribution and paranoia in Asperger syndrome (2001) *autism* Vol 5(2) 147–163; 017454 1362-3613(200106)5:2.
- Blain S., Peterman J., Park S. Subtle cues missed: Impaired perception of emotion from gait in relatioin to schizotypy and autism spectrum traits (2016) *Schizophr. Res.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.003>.

Brown L., Cohen A. Facial emotion recognition in schizotypy: the role of accuracy and social cognitive bias (2010) *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 16(3), 473-483.

Bullmore E., Suckling J., Baron-Cohen S., Williams S., Loth E., MRC AIMS Consortium, y Murphy D. Intrinsic gray-matter connectivity of the brain in adults with autism spectrum disorder (2013) *PNAS*; 110;32:1322-13227.

Cannon M, Caspi A, Moffitt T. Harrington H., Taylor A., Murray R., Poulton R. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort (2002). *Arch Gen Psychiatry*; 59:449-456.

Carrión R., Cornblatt B., Schimmelmann B., Schultze- Lutter F., Correll C. Attenuated psychotic and basic symptom characteristics in adolescents with ultra-high risk criteria for psychosis, other non-psychotic psychiatric disorders and early-onset psychosis. (2016) *Eur Child Adolesc Psychiatry* Oct;25 (10): 1091-102.

Casanova MF. (2007). The neuropathology of autism. *Brain Pathol.* 17:422–433.

Casanova M., El-Baz A., Kamat S., Dombrosky B., Khalifa F., Elnakib A., Soliman A., McNutt A., Switala A. Focal cortical displasias in autism spectrum disorders (2013). *Acta Neuropathologica Communications* 1:67.

Cascio N., Saba R., Hauser M., Lammers D., Al- Jadiri A., Borenstein Y., Sheridan E., Kishimoto., Armando M., Vicari E., Nastro P., Girardi P., Gebhardt E., Kane J., Auther A., Chaumette B., Kebir O., Mam-Lam-Fook C., Morvan Y., Bourgin J., Godsil B., Plaze M., Gaillard R., Jay T., Krebs M. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and metaanálisis (2016) *Psychoneuroendocrinology* 63; 262-270.

Castagnini A, Berrios G. Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective (2009) *Eur Arch. Psychiatry Clin Neurosci* 259: 433-443.

Chanen A., Scott J., Schottle D., McGorry P., Conus P. Differences between first episode schizophrenia and schizoaffective disorder (2013). *Schizophrenia Research* 147 196-174.

Castro-Fornieles J., Baeza I., de la Serna E., Gonzalez-Pinto A., Parellada M., Graell M, Moreno D., Otero S. y Arango C. Two-year diagnostic stability in early-onset first-episode psychosis (2011) *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52:10, pp 1089–1098.

Cochran D., Dvir Y., Frazier J. “Autism-Plus” Spectrum Disorders Intersection with Psychosis and the Schizophrenia spectrum. (2013) *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 22 609–627.

Cotton S., Lambert M., Schimmelmann B., Mackinnon A., Gleeson J., Berk M., Hides L., Courchesne E., Pierce K. Brain overgrowth in autism during a critical time in development. Implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity (2005) *Int. J. Devl. Neuroscience* 23: 153-170.

Courchesne E, Campbell K, Solso S (2011) Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res* 1380, 138–145.

Craig J., Hatton C., Craig F., Bentall P. Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: comparison of patients with paranoid delusions, Asperger’s syndrome and healthy controls (2004) *Schizophrenia Research* 69; 29–33.

D’Mello A., Stoodley K. Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder (2015) *Front. Neurosci.* 9:408. doi: 10.3389/fnins.00408.

de Bruin EI, de Nijs PF, Verheij F, Hartman CA, Ferdinand RF. Multiple complex developmental disorder delineated from PDD-NOS (2007). *J Autism Dev Disord*; 37:1181-1191

Demb HB, Noskin O. The use of the term multiple complex developmental disorder in a diagnostic clinic serving young children with developmental disabilities: a report of 15 cases (2001). *Ment Health Asp Dev Disabil* 4:4960. 13.

Donovan A., Albert M. The neuroanatomy of autism – a developmental perspective (2016) *J. Anat.* 1-12; doi: 10.1111/joa.12542.

Dossetor D. “All that Glitters Is Not Gold”: Misdiagnosis of Psychosis in Pervasive Developmental Disorders- A Case Series. (2007) *Clinical Child Psychology and Psychiatry* Vol 12(4): 537–548.

Ecker C., Ronan L., Feng Y., Daly E., Murphy C., Ginestet C., Brammer M., Fletcher P., Bullmore E., Suckling J., Baron-Cohen S., Williams S., Loth E., Murphy D. Intrinsic gray matter connectivity of the brain in adults with autism spectrum disorder (2013) *PNAS* Vol. 10: 32; 13222-13227.

Eussen M., de Bruin E., Van Gool A., Louwse A., van der Ende J., Verheij F., Verhulst F., Greaves-Lord K. Formal thought disorder in autism spectrum disorder predicts future symptom severity, but not psychosis prodrome (2014) *Eur Child Adolesc Psychiatry* DOI 10.1007/s00787-014-0552-9.

Gadow K. Association between schizophrenia and autism spectrum disorders (ASD) symptoms in children with ASD and clinical ccontrols (2013) *Research in Developmental Disabilities* 34:1289-1299.

Gandal M., Edgar J., Erlichman R., Mehta M., Roberts T., Siegel S. Validating g oscillations and delayed auditory responses as translational biomarkers of autism (2010) *Biol Psychiatry*. 68:1100–1106.

Gilmore JH, Kang C, Evans DD, Wolfe HM, Smith MD, Lieberman JA, et al. Prenatal and neonatal brain structure and white matter maturation in children at high risk for schizophrenia (2008). *Am J Psychiatry*; 167:1083–1091

Glantz LA, Lewis DA. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia: regional and diagnostic specificity (1997) *Arch Gen Psychiatry*.; 54:943–952.

Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia (2000) *Arch Gen Psychiatry*; 57:65–73.

Gogtay N., Greenstein D., Lenane M., Clasen L., Sharp W., Gochman P., Butler P., Evans A., Rapoport J. Cortical Brain Development in Nonpsychotic Siblings of Patients With Childhood-Onset Schizophrenia (2007) *Arch Gen Psychiatry*;64(7):772-780

Gogtay N., Lu A., Leow A., Klunder A., Lee A., Chavez A., Greenstein D., Giedd J., Toga A., Rapoport J., Thompson P. Three-dimensional brain growth abnormalities in childhood onset schizophrenia visualized by using tensor-based morphometry (2008) *PNAS* vol. 105 41 15979 –15984.

Gogtay N., Hua X., Stidd R., Boyle C., Lee S., Weisinger B., Chavez A., Giedd J., Clasen L., Toga A., Rapoport J., y Thompson P. Delayed White Matter Growth Trajectory in Young

Nonpsychotic Siblings of Patients With Childhood-Onset Schizophrenia (2012) *Arch Gen Psychiatry*; 69(9):875-884.

Hasan A, Nitsche MA, Rein B, Schneider-Axmann T, Guse B, Gruber O, Falkai P, Wobrock T. Dysfunctional longterm potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation (2011) *Behav Brain Res* 224: 15–22.

Henseler I, Falkai P., Gruber O. Disturbed functional connectivity within brain networks subserving domain-specific subcomponents of working memory in schizophrenia: relation to performance and clinical symptoms (2010) *J Psychiatr Res* 44:364–372.

Hong W, Kim DW, Anderson DJ (2014) Antagonistic control of social versus repetitive self-grooming behaviors by separable amygdala neuronal subsets. *Cell* 158, 1348–1361.

Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity (2003) *NeuroImage* 19 466 – 470.

Hustler J y Zhang H., Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders (2010) *Brain Research* 1309; 83-94.

Jones R., Thapar A., Lewis G. y Zammit S. The association between early autistic traits and psychotic experiences in adolescence (2012) *Schizophrenia Research* 135:164-169.

Kilpinen H, Ylisaukko-Oja T, Hennah W., Palo O., Varilo T., Vanhala R., von Wendt T., von Wndt L., Paunio T., Peltonen L. Association of DISC1 with autism and Asperger syndrome (2008) *Mol Psychiatry*; 13:187Y196.

Kim H., Kishikawa S., Higgins A., Seong I., Donovan D., Shen Y., Lally E., Weiss L., Najm J., Kutsche K., Descartes M., Holt L., Braddock S., Troxell R., Kaplan L., Volkmar F., Kiln A., Tsatsanis K., Harris D., Noes I., Pauls D., Daily M., McDonald M., Morton C., Quade B.

y Gusella J. Disruption of neurexin 1 associated with autism spectrum disorder (2008) *Am J Hum Genet.*; 82:199Y207.

Larson F., Wagner A., Jones P., Tantam D., Lai M., Baron-Cohen S., y Holland A. Psychosis in autism: comparison of the features of both conditions in a dually affected cohort. (2016) *The British Journal of Psychiatry* 1–7. doi: 10.1192/bjp.bp.116.187682.

Lawrence P. *Professional Psychology: Research and Practice*, 2000, Vol 31, No. 2, 221-225.

Lin A., Wardenaar K., Pontillo M., De Crescenzo M., Mazzone L., Vicari S., Wood S., Beavan A., Armando M. Is it still correct to differentiate between early and very early onset psychosis?. *Schizophrenia research* 170 (2016) 211-216.

Mart L. J. M. Eussen, Esther I. de Bruin, Arthur R. Van Gool, Anneke Louwerse, Jan van der Ende, Fop Verheij, Frank C. Verhulst, Kirstin Greaves-Lord Formal thought disorder in autism spectrum disorder predicts future symptom severity, but not psychosis prodrome (2014). *Eur Child Adolesc Psychiatry* DOI 10.1007/s00787-014-0552-9.

McKavanagh R., Buckley E. y Chance S. Wider minicolumns in autism: a neural basis for an altered processing? (2015) *BRAIN*; 1-12

Meyer-Lindenberg A, Bullmore T. Functional brain imaging in schizophrenia (2011). *Schizophrenia*, 3rd edn. pp 353–371

Mitelman S., Bralet M., Haznedar M., Hollander M., Shihabuddin L., et al. Diametrical relationship between gray and white matter volumes in autism spectrum disorder and schizophrenia (2016). *Brain Imaging and Behavior* doi: 10077s11682-016-9648-9.

Naz B, Bromet E and Mojtabai R. Distinguishing between first admission schizophreniform disorder and schizophrenia (2003). *Schizophrenia Research* 62; 51-58.

Nylander L., Lugnegard T., Hallerback M. Autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders in adults-Is there a connection? A literatura review and some sugestions for further research (2008). *Clinical Neuropsychiatry* 5,1, 43-54.

O'Donoghue B., Lyne J., Madigan K., Lane A., Turner N., O'Callaghan E., Clarke M Environmental factors and the age at onset in first episode psychosis (2015) *Schizophr. Res.* 168 (1-2):106-12.

Ohta H, Nordahl CW, Iosif AM, et al. (2016) Increased surface area, but not cortical thickness, in a subset of young boys with autism spectrum disorder. *Autism Res* 9, 232–248.

Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento: Descripciones Clínicas y pautas para el Diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.

Paruk, S. JhazbhayK, Singh K, Sartorius B, Burns J. Clinical correlates of first episode early onset psychosis in KwaZulu-Natal, South Africa (2015). *Journal of Child and Adolescent Mental Health* 27(2): 103-111

Petruzzelli M., Margari L., Craig F., Campa M., Martinelli D., et al. Marrkers of neurodevelopmental impairments in early-onset psychosis (2015). *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11; 1793–1798

Pina-Camacho L., García-Prieto J., Prellada M., Castro-Fornieles J., González-Pinto A., Bombin I., Graell M., Paya B., Rapado-Castro M., Janseen J., Baeza I., Del Pozo F., Desco M., Arango C. Predictors of schizophrenia spectrum disorders in early-onset first episode of

psychosis: a support vector machine model. (2014) *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Published on line

Pinkman A., Hopfinger J., Pelphrey K., Piven J. y Penn D. Neural Bases for Impaired Social Cognition in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders (2008) *Schizophr Res.* 99(1-3): 164–175.

Rapoport J., Chavez A., Greenstein D., Addington A y Gogtay N. Autism Spectrum Disorders and Childhood-Onset Schizophrenia: Clinical and Biological Contributions to a Relation Revisited. (2009) *J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY*, 48:1 pp 10

Rapoport J., Giedd J., Gotay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. (2012) *Mol Psychiatry*; 17(12): 1228–1238.

Rapopr J, Ninit Gogtay. Brain neuroplasticity I healthy, hyperactive and psychotic children: Insights from neuroimaging (2008) *Neuropsychopharmacology reviews* 33, 181-197.

Rubio-Abadal E., Ochoa S., Barajas A., Baños I., Dolz M., Sánchez B., del Cacho N., Carlson J., Huerta-Ramos E., GENIPE group y Usall J. Birth Weight and obstetric complications determine age at onset in first episode of psychosis (2015) *Journal of Psychiatric Research* 65; 9 108-114.

Rumsey JM, Andreasen NC, Rapoport JL: Thought, language, communication, and affective flattening in autistic adults (1986) *Arch Gen Psychiatry* 771–777.

Rutger J. van der Gaag, Rochelle Caplan, Herman van Engeland, F. Loman, and Jan K. Buitelaar A. Controlled Study Of Formal Thought Disorder in Children with Autism and

Multiple Complex Developmental Disorders (2005) *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 15;3 465–476.

Saffin L., Tohid H., The connection between mirror neurons and autism spectrum disorder (2016) *Neurosciences*; Vol. 21 (2): 108-119.

Schmitt A., Hasan A., Gruber O., Falkai P. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity (2011) *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Nov; 261(Suppl 2): 150–154.

Schumann CM, Amaral DG (2006) Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci* 26, 7674–7679.

Schumann CM, Barnes CC, Lord C y Courchense E Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments (2009) *Biol Psychiatry* 66, 942–949.

Schumann C., Bloss C., Barnes C., Wideman G., Carper R., Akshoomoff N., Pierce K., Hagler D., Schork N., Lord C., Courchesne E. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism (2010) *J Neurosci* 30, 4419–4427.

Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity (2011). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 261(Suppl 2):150–154.

Shorter E., Wachel L. Childhood catatonia, autism and psychosis past and present: is there an iron triangle? (2013) *Acta Psychiatr Scand* 128: 21–33.

Singh S, Burns T, Amin S, Jones P and Harrion G. Acute and transient psychotic disorders: precursors and epidemiology, course and outcome (2004). *BJP* 185: 452-459.

Snijders M., Milivojevic B. y Kemmer C. Atypical excitation–inhibition balance in autism captured by the gamma response to contextual modulation (2013) [Neuroimage Clin.](#) 2013; 3: 65–72.

Sporn A., Addington A., Gogtay N., Ordoñez A., Gornik N., Clasen L., Greenstein D., Tossel J., Gochman P, Lenane M., Sharp W., Straub E., Rapoport J. Pervasive Developmental Disorder and Childhood Onset Schizophrenia: Comorbid Disorder or a Phenotypic Variant of a Very Early Onset Illness? (2004) *BIOL PSYCHIATRY*; 55: 989-994.

Sprong M., Becker H., Schotorst P., Swaab H., Ziermans T., Dingemans P., Linszen D., van Engeland H. Pathways to psychosis: A comparison of the pervasive developmental disorder subtype Multiple Complex Developmental Disorder and the “At Risk Mental State” (2007) *Schizophrenia Research* 99; 38-47.

Stephan KE, Friston KJ, Frith CD Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring (2009). *Schizophr Bull* 35:509–527.

Stoodley C. Distinct regions of the cerebellum how gray matter decreases in autism, ADHD, and developmental dislexia (2014) *Frontiers in Systems Neurosciences* Vol 8; 92: 1-17

Uzunova G., Pallanti S y Hollander E. Excitatory/inhibitory imbalance in autism spectrum disorders: Implications for interventions and therapeutics (2015) *World J Biol Psychiatry* DOI: 10.3109/15622975.2015.1085597

van der Gaag J., Caplan R., van Engeland H., Loman F. y Buitelaar J. A Controlled Study Of Formal Thought Disorder in Children with Autism and Multiple Complex Developmental

Disorders (2005) *JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY*
15;3: 465–476

Via E., Radua J., Cardoner N., Happe F., Mataix-Cols D. Meta-analysis of Gray Matter Abnormalities in Autism Spectrum Disorder Should Asperger Disorder Be Subsumed Under a Broader Umbrella of Autistic Spectrum Disorder? (2011) *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(4):409-418.

Wass S. Distortions and disconnections: Disrupted brain connectivity in autism (2011) *Brain and Cognition* 75; 18-28.

Xie Z., Li J., Bajer J., Eagleson K., Coba M. y Levitt P. Receptor Tyrosine Kinase Interactome and Neurodevelopmental Disorders Partners at the Developing Synapse (2016) *J.biopsych* 02, 022 1-10

Zielinski BA, Prigge MB, Nielsen JA, et al. Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development (2014). *Brain* 137, 1799–1812.