

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

GRADO EN MEDICINA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Incidencia y características del Trastorno del Espectro Autista en los niños del Departamento de Salud Elx-Crevillent

Autora: María Dolores Lozano Campos

Director: Gonzalo Ros Cervera

Murcia, mayo de 2022

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

GRADO EN MEDICINA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Incidencia y características del Trastorno del Espectro Autista en los niños del Departamento de Salud Elx-Crevillent

Autora: María Dolores Lozano Campos

Director: Gonzalo Ros Cervera

Murcia, mayo de 2022

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Lozano Campos	Nombre: María Dolores
DNI: 54120664-P	Grado en Medicina
Facultad: Universidad Católica de San Antonio de Murcia	
Título del trabajo: Incidencia y características del Trastorno del Espectro Autista en los niños del Departamento de Salud Elx-Crevillent	

El Dr. Gonzalo Ros Cervera, tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 24 de mayo de 2022

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar a toda mi familia, quienes no han dudado de mi en ningún momento. A los que estáis hoy, pero también a los que ya no. Soy quien soy ahora porque estuvisteis entonces. Pero sobre todo a mis padres, por haberlo dado todo para que pudiera llegar a donde hasta aquí. Mamá, eres y serás siempre mi ejemplo a seguir como médico. Papá, gracias por apoyarme siempre. Ana, eres capaz de todo lo que te propongas.

A mis amigos, porque sois mi segunda familia. A mis *repus*, que aún estando lejos siempre habéis estado cerca. A mi *Dra. del Terror*, por todo este camino que hemos hecho juntas, gracias por estar ahí cada día. A mis *cobritas*, que han compartido estos maravillosos años conmigo y por fin son médicos. A mi segunda casa, mi Arjona, por haber sido mi vía de escape con tantos buenos momentos. Y a todos los que, de algún modo u otro, habéis formado parte de mi todo este tiempo.

A mi tutor, por su inestimable ayuda en este trabajo que me ha hecho acercarme a la Pediatría y empatizar aún más con los pacientes.

Y, por último, a todos los que habéis formado parte de esta aventura todos estos años, me habéis hecho sentir en casa estando lejos de ella. A los que estuvisteis en mi corta etapa como 'intento de odontóloga' y a los que estaréis el año que viene cuando nos graduemos como médicos. Sin duda alguna, Murcia me ha dado (y me seguirá dando) los mejores años de mi vida.

ÍNDICE

RESUMEN	11
DESCRIPTORES	11
ABSTRACT.....	13
KEY WORDS	13
ABREVIATURAS	15
INTRODUCCIÓN	17
MATERIALES Y MÉTODOS	19
TIPO DE ESTUDIO.....	19
POBLACIÓN A ESTUDIO.....	19
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	19
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	33
TABLAS Y FIGURAS	35
ANEXOS	39

RESUMEN

Introducción: El trastorno del espectro autista se compone de un conjunto de alteraciones en el neurodesarrollo de sintomatología muy heterogénea pero caracterizada por dificultades a nivel social y en la comunicación y conductas repetitivas y estereotipadas. Aunque no se conoce la causa exacta que predispone este trastorno, se ve influenciado por factores tanto genéticos como ambientales. La prevalencia del autismo se estima en 1 de cada 100 niños, siendo hasta 4 veces más frecuente en niños que en niñas.

Materiales y métodos: Se parte de una población de 204 niños y niñas entre 0 y 14 años diagnosticados de autismo (según CIE-10) desde el año 2015 hasta el 2020 pertenecientes al Departamento de Salud Elx-Crevillent. Se recogen los datos que hacen referencia a las variables a estudio y se analizan estadísticamente con el programa SPSS, obteniendo un análisis descriptivo de la muestra según tablas de frecuencia y se aplica la prueba de chi-cuadrado para estudiar la relación entre variables.

Resultados: la incidencia en 2015 fue de 1,33 casos TEA por cada mil habitantes. En 2016 la incidencia fue de 1,26, en 2017 de 0,77, en 2018 de 0,65, en 2019 de 1,10 y finalmente de 1,32 en 2020. Se hace un análisis descriptivo de la muestra y se encuentra una asociación significativa entre grado de afectación según DSM-5 y edad de la 1ª visita por retraso del neurodesarrollo, edad al diagnóstico y escalas de autismo realizadas.

Conclusiones: la tasa de incidencia no experimenta un aumento acusado tal y como exponían los estudios publicados, aunque se sitúa dentro de los valores estimados. La variabilidad por género se inclina a favor de los varones, donde aparece una frecuencia de casi 7 veces superior que las mujeres. Tanto la edad de la primera visita como la edad de diagnóstico es mucho más tardía en niños con menor grado de afectación. Las escalas de valoración son una herramienta que, a pesar de ser aplicadas, estas deberían hacerse con mayor frecuencia.

DESCRIPTORES: autismo, Trastorno del Espectro Autista (TEA), incidencia, prevalencia, susceptibilidad genética

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder is composed of a set of neurodevelopmental disturbances with very heterogeneous symptomatology but characterized by difficulties in social and communication and repetitive and stereotyped behaviors. Although the exact predisposing cause of this disorder is unknown, it is influenced by both genetic and environmental factors. The prevalence of autism is estimated at 1 in every 100 children, being up to 4 times more frequent in boys than in girls.

Materials and methods: We start from a population of 204 boys and girls between 0 and 14 years diagnosed with autism (according to ICD-10) from 2015 to 2020 belonging to the Elx-Crevillent Health Department. Data referring to the variables under study were collected and statistically analyzed with the SPSS program, obtaining a descriptive analysis of the sample according to frequency tables and the chi-square test was applied to study the relationship between variables.

Results: the incidence in 2015 was 1.33 ASD cases per thousand inhabitants. In 2016 the incidence was 1.26, in 2017 0.77, in 2018 0.65, in 2019 1.10 and finally 1.32 in 2020. A descriptive analysis of the sample is made and a significant association is found between degree of involvement according to DSM-5 and age of the 1st visit for neurodevelopmental delay, age at diagnosis and autism scales performed.

Conclusions: the incidence rate does not show a marked increase as shown in the published studies, although it is within the estimated values. The variability by gender is in favor of males, with a frequency almost 7 times higher than that of females. Both the age of the first visit and the age of diagnosis is much later in children with a lower degree of involvement. The assessment scales are a tool that, despite being applied, should be done more frequently.

KEY WORDS: autism, Autism Spectrum Disorder (ASD), incidence, prevalence, genetic susceptibility

ABREVIATURAS

- TEA: Trastorno del Espectro Autista
- TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
- DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales, 5ª edición
- CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición
- RN: recién nacido
- aCGH: array de Hibridación Genómica Comparativa
- EEG: electroencefalograma
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- OEA: otoemisiones acústicas
- VUS: variantes de significado incierto
- NF-1: Neurofibromatosis tipo 1

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un conjunto de alteraciones del neurodesarrollo con una presentación clínica muy variable que suelen comenzar a edades precoces y persisten a lo largo de toda la vida. Se caracteriza por un déficit de la comunicación e interacción a nivel social, comportamientos estereotipados, repetitivos y restringidos y una respuesta inusual a estímulos sensoriales (1). Se utiliza el término 'espectro' debido a la manifestación tan heterogénea de la clínica, que varía en función de cada paciente, su edad de aparición y la gravedad con la que se presenten los síntomas.

Las primeras alteraciones en el desarrollo comienzan a observarse entre los 12 y los 18 meses de edad, aunque la mayoría de los niños no reciben una evaluación completa hasta los 36 meses (2). La evaluación diagnóstica completa debe incluir una evaluación médica y neurológica del niño, su historia familiar, un examen físico y neurológico y un estudio genético si procede. Una vez confirmado el diagnóstico, es importante la intervención temprana adaptada al momento evolutivo y a las capacidades de cada niño, ya que una intervención en estadios precoces se relaciona con un mejor pronóstico. A pesar de ser un trastorno crónico, los síntomas tienden a mejorar con la edad y se observa una mejor adaptación funcional a medida que pasan los años (3).

La predisposición genética podría ser una de las causas que predisponen a este trastorno (4), donde también participan factores ambientales y psicosociales. La edad avanzada de los padres, niños nacidos de madres de raza negra, partos múltiples, exposición fetal a tóxicos, hipoxia neonatal y bajo peso al nacer son algunas de las causas relacionadas con el aumento del riesgo de padecer autismo (5). Los factores de riesgo ambientales se combinan con la susceptibilidad genética de cada individuo y así aumentar el riesgo de TEA. No obstante, no se han identificado las causas exactas que predispongan a este trastorno.

En España no existen registros oficiales sobre personas con TEA, por lo que la prevalencia se estima a partir de una serie de estudios epidemiológicos realizados a nivel europeo (1,6,7). La prevalencia del TEA ha aumentado en las últimas décadas según han concluido estos estudios. Es posible que este incremento esté relacionado con una mejora en las herramientas de diagnóstico,

permitiendo así una detección más temprana. El trastorno del espectro autista se presenta en 1 de cada 100 niños aproximadamente, existiendo gran variabilidad geográfica (8–10).

Se estima que la prevalencia en función del género es hasta 4 veces mayor en niños que en niñas. Las niñas con TEA son más difíciles de diagnosticar porque sus síntomas tienden a pasar desapercibidos, ya que muestran mejores habilidades sociales y de comunicación y presentan menos conductas repetitivas que los niños (10,11). En muchos casos, la identificación del TEA en niñas se ve entorpecida por un diagnóstico erróneo de otro tipo de trastorno (ansiedad, depresión, trastornos de la conducta alimentaria), provocando un aumento de falsos negativos.

Diversas hipótesis señalan que existen una serie de factores genéticos protectores en mujeres, como el ‘fenómeno de inactivación del cromosoma X’, responsable de la variabilidad clínica de la mutación completa. Es decir, en mujeres haría falta una mayor carga de defectos genéticos para manifestar una patología, mientras que en hombres cualquier mutación del cromosoma X no podría ser compensada por otro cromosoma X inalterado debido al cariotipo XY que presentan (12).

Existen diversas comorbilidades neurológicas que pueden superponerse al autismo y que pueden agravar la sintomatología de los pacientes. Entre las más prevalentes encontramos ansiedad, depresión, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), trastornos del sueño y epilepsia (9,10,13).

Por ello, el objetivo principal de este trabajo es conocer la incidencia de TEA en el Departamento de Salud Elx-Crevillent y ver su distribución por sexo. Como objetivos secundarios se proponen analizar las características de TEA en dicho departamento, valorar comorbilidades asociadas como epilepsia y TDAH, estudiar la edad de la primera visita de los pacientes a los servicios sanitarios por retraso del desarrollo psicomotor, si acuden o no a centros de Atención Temprana y la edad a la que se diagnostican finalmente. Se tendrán en consideración las pruebas complementarias y las escalas de valoración realizadas a los pacientes, entre las que encontramos escalas del neurodesarrollo y del lenguaje y escalas específicas de autismo; además del grado de afectación según DSM-5.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Población a estudio

204 niños y niñas (n=204) con edades comprendidas entre los 0 y los 14 años con diagnóstico de TEA (según CIE-10) desde el año 2015 hasta el 2020 procedentes del Departamento de Salud Elx-Crevillent.

Diseño del estudio

Los datos de los pacientes se han obtenido a través de los servicios de información del hospital que proporcionan un listado con los niños que cumplen los criterios mencionados. A partir de ahí se accede a la historia clínica de cada paciente a través del sistema informático del Hospital del Vinalopó (Elche) para recoger la información necesaria para calcular la incidencia anual de pacientes diagnosticados de TEA en el Departamento de Salud Elx-Crevillent, además de los datos que hacen referencia a las variables a estudio. Dichos datos se reflejan en una hoja de cálculo (Excel) que posteriormente es codificada para analizar estadísticamente usando el programa SPSS. A partir de éste, se obtiene un análisis descriptivo de la muestra a partir de un conjunto de tablas de frecuencias. Por otro lado, se aplica la prueba de chi-cuadrado para hacer el análisis descriptivo de la muestra aplicado a dos variables, en este caso se compara el grado de afectación según DSM-5 con el resto de las variables expuestas a continuación.

VARIABLES DEL ESTUDIO

- **Sexo**
- **Nacimiento:** parto vaginal o cesárea
- **Peso al nacer:** recién nacido (RN) de muy bajo peso (<1500 gramos), RN de bajo peso (1500-2500 gramos), RN normopeso (2500-4000 gramos) y RN macrosómico (>4000 gramos)
- **Edad de los padres al nacimiento** (años)

- **Familiar de primer grado con TEA**
- **Epilepsia asociada**
- **TDAH asociado**
- **Visita a centro de Atención Temprana**
- **Edad del niño en la primera visita por retraso del desarrollo psicomotor (meses)**
- **Edad del niño al diagnóstico (meses)**
- **Demora diagnóstica:** diferencia entre edad al diagnóstico y edad de la primera visita (meses)
- **Cariotipo**
- **Estudio de X-Frágil:** normal (<55 repeticiones), premutación (55-200 repeticiones) y Síndrome de X-Frágil (>200 repeticiones)
- **Array-CGH (aCGH)**
- **Otoemisiones acústicas (OEA)**
- **Electroencefalograma (EEG)**
- **Resonancia Magnética Nuclear (RMN) craneal**
- **Escalas de neurodesarrollo/inteligencia**
- **Escalas del lenguaje**
- **Escalas de evaluación en TEA**
- **Grado de afectación según DSM-5**

RESULTADOS

La incidencia anual de casos diagnosticados de TEA (entre 2015 y 2020) en niños menores de 15 años del Departamento de Salud Elx-Crevillent respecto a la población de dicho departamento se encuentra reflejada en la Tabla 1. Así podemos ver que la incidencia en 2015 fue de 1,33 casos TEA por cada mil habitantes. En 2016 la incidencia fue de 1,26, en 2017 de 0,77, en 2018 de 0,65, en 2019 de 1,10 y finalmente de 1,32 en 2020 (Figura 1).

De nuestra muestra de 204 pacientes con autismo, encontramos que sólo hay 26 mujeres (un 12.7% de la muestra total) frente a 178 varones (el 87.3%). Es decir, la tasa de TEA es casi 7 veces superior ($178/26 = 6.85$) en niños que en niñas. En referencia al tipo de nacimiento, vemos que el 25.9% fueron cesáreas y el 74.1% partos vaginales. El 83% de los pacientes tuvieron un peso al nacer normal (entre 2.500 y 4.000 gramos). La edad media de las madres al nacimiento de sus hijos fue de 32 años, con una edad mínima de 20 y una edad máxima de 45. Sin embargo, la edad media de los padres fue de 34.7 años, con una edad mínima de 22 y una edad máxima de 60.

En el 13.7% de los casos existía un familiar de primer grado de TEA. Respecto a las comorbilidades asociadas, encontramos un 2% de pacientes con epilepsia. A pesar de existir 80 casos sin haber realizado EEG, en un 16.1% hay registros de actividad epileptiforme. Por otro lado, un 13.6% de los niños con TEA presentaban además TDAH asociado.

La edad media de la primera visita por retraso del neurodesarrollo fue de 48 meses. Del total de pacientes, el 86.3% acudieron a un centro de Atención Temprana. En cuanto la media de edad al recibir un diagnóstico final de TEA fue de 65.87 meses, siendo la edad mínima de diagnóstico a los 13 meses y la máxima a los 169 meses. Existe, por lo tanto, una demora diagnóstica media (la diferencia entre la edad del diagnóstico y la edad de la primera visita) de 21 meses.

Respecto a las pruebas complementarias, vemos un cariotipo normal en el 96.6% de los niños. El estudio de X-Frágil fue normal en el 97.3% de los casos, premutado en el 0.7% y patológico e indicativo de Síndrome de X-Frágil en un 2%. El array muestra alguna mutación patológica en el 21.9% y vemos variantes de significado incierto (VUS) en otro 26.9%. El 98.7% pacientes presentan otoemisiones acústicas normales. En la RMN craneal fue normal en el 82% del

total, existen alteraciones patológicas en un 4.5%, mientras que el porcentaje de hallazgos incidentales es de 13.5%.

Las escalas de valoración del neurodesarrollo y la inteligencia se realizaron en 151 pacientes (el 74% del total), mientras que las escalas del lenguaje sólo se hicieron en 12 pacientes (el 5.9% del total). En cuanto a las escalas específicas para autismo, se realizaron únicamente en 85 niños (el 41,7%), quedando 119 niños sin valoración propia para TEA (el 58.3%).

Según el grado de DSM-5, el 27,5% de los niños con TEA pertenecen al grado 1, el 13.7% al grado 2 y el 9.3% al grado 3. Sin embargo, el 49.5% del total de la muestra quedaron sin clasificar (Figura 2).

Por otro lado, se obtienen los resultados de la prueba chi-cuadrado donde comparamos la variable 'Grado según DSM-5' (Tabla 2) con el resto de las variables. Para este análisis se agrupan los grados 2 y 3 de afectación para obtener valores más representativos. Se analizan en primer lugar las variables cuantitativas que hacen referencia a las edades de los padres al nacimiento, la edad en meses de la primera visita por retraso del neurodesarrollo, la edad en meses al diagnóstico final y la demora diagnóstica en meses (Tabla 3).

La edad media de las madres al nacimiento en pacientes de grado 1 fue de 31,709 años, mientras que en las madres de grado 2-3 fue de 32,319 años, sin obtener un valor de p significativo por lo que no existe correlación entre las frecuencias observadas y las esperadas. En cuanto a la edad de los padres, la media del grado 1 fue de 33,389 años y de 35,089 años en el grado 2-3, con un valor de p no significativo. La edad media en la primera visita en el grado 1 fue de 54,019 meses y de 36,277 meses en el grado 2-3, siendo en este caso del valor de p de 0,002 y, por tanto, significativo. Es decir, existe relación entre estas dos variables y no es debida al azar. Esto también ocurre con la edad al diagnóstico, donde el valor de p es <0,0001, donde la edad media en el grado 1 fue de 70,889 meses y de 53,149 meses en el grado 2-3. La media de edad en la demora diagnóstica en el grado 1 fue de 23,217 meses y de 19,295 meses en el grado 2-3, con un p valor no significativo.

El resto de variables categóricas se dividen en tres grupos. En primer lugar, se agrupan las variables demográficas, entre las que se encuentran el sexo, el tipo de nacimiento, el peso al nacer, si tienen o no un familiar de primer

grado con TEA, si existe epilepsia o TDAH asociado y si acuden o no a un centro de Atención Temprana (Tabla 4).

Con relación al sexo de los pacientes encontramos que el 55,2% de los varones pertenecen al grado 1 de afectación y el 44,8% al grado 2-3, mientras que el 50% de las mujeres pertenecen al grado 1 y el otro 50% al grado 2-3; existiendo un valor de p no significativo entre estas variables. El 54,8% de los niños que nacieron por parto vaginal corresponden al grado 1 y el 45,2% al grado 2-3, y de los que nacieron por cesárea, el 55,6% pertenecen al grado 1 y el 44,4% al grado 2-3. Según el peso al nacer, el 100% de los niños con muy bajo peso (<1500 gramos) fueron grado 1, el 75% de los RN con bajo peso (1500-2500 gramos) fueron de grado 1 y el 25% de grado 2-3; de los RN normopeso (2500-4000 gramos) el 55,4% fueron de grado 1 y el 44,6% de grado 2-3; y de los RN macrosómicos (>4000 gramos), el 28,6% fueron de grado 1 y el 71,4% de grado 2-3. Tampoco existe un valor de p significativo que relacione ambas variables.

El 53,7% de los pacientes sin familiar de primer grado con TEA pertenecen al grado 1 y el 46,3% al grado 2-3. De aquellos que sí tenían algún familiar de primer grado con TEA, el 55% era de grado 1 y el 45% de grado 2-3; con un valor de p no significativo. En cuanto a la epilepsia asociada a TEA, el 100% de los pacientes afectados pertenecen al grado 1, en cambio, de los no afectados, el 53% fue de grado 1 y el 47% de grado 2-3. De los pacientes con TDAH asociado, el 60% tenían un grado 1 de afectación y el 40% un grado 2-3. De los no afectados por TDAH, el 52,9% fue de grado 1 y el 47,1% de grado 2-3; con un valor de p no significativo entre estas variables. En referencia a la visita a un centro de Atención Temprana, el 52,6% de los niños que sí acudieron fueron de grado 1 y el 47,4% de grado 2-3. De aquellos que no acudieron, el 83,3% fue de grado 1 y el 16,7% de grado 2-3, donde también encontramos un valor de p no significativo.

A continuación, se agrupan todas las variables que hacen referencia a las pruebas complementarias, como son cariotipo, array CGH, otoemisiones acústicas, RMN craneal y electroencefalograma (Tabla 5). Al hacer el análisis estadístico con el estudio de X Frágil no aparecían los casos en las tablas de contingencia, por lo que finalmente no se obtienen datos referentes a dicho estudio.

El 50,7% de los pacientes con cariotipo normal pertenecen al grado 1 y el 49,3% al grado 2-3, mientras que el 50% de pacientes con cariotipo alterado pertenecen al grado 1 y el otro 50% al grado 2-3, no existiendo un valor de p significativo entre estas variables. En cuanto a los resultados del array CGH, el 59,2% de los pacientes con array normal fueron de grado 1 y el 40,8% de grado 2-3. De aquellos pacientes en los que el array mostraba una deleción o duplicación patológica causante de la sintomatología TEA, el 55,6% pertenecen al grado 1 y el 44,4% al grado 2-3. Finalmente, el 36% con alteraciones de significado incierto fue de grado 1 y el 64% de grado 2-3. En este caso, tampoco existe un valor de p que indique que esta relación entre variables no es debida al azar. El 59,6% de niños con OEA normales corresponden al grado 1 de afectación y el otro 40,4% al grado 2-3, sin embargo, el 100% de niños con OEA patológicas corresponden al grado 2-3, con un valor de p no significativo. Del total de niños con RMN craneal normal, el 47,2% fue de grado 1 y el 52,8% de grado 2-3; de las RMN patológicas, el 100% fueron de grado 2-3; y de aquellas en las que se encontraron hallazgos incidentales, el 25% fue de grado 1 y el 75% de grado 2-3, no existiendo en este caso un valor de p significativo. En cuanto al electroencefalograma, el 44,6% de pacientes con EEG no patológico pertenecían al grado 1 y el 55,4% al grado 2-3, mientras que en aquellos en los que el EEG muestra actividad epileptiforme, el 60% fueron de grado 1 y el 40% de grado 2-3.

Por último, obtenemos los resultados que hacen alusión a las escalas de valoración, divididas en escalas del neurodesarrollo e inteligencia, escalas del lenguaje y escalas específicas para autismo (Tabla 6).

Respecto a las escalas del neurodesarrollo e inteligencia, el 56,5% de los pacientes en los que sí se realizaron fueron de grado 1 y el 43,5% de grado 2-3. En aquellos en los que no se realizaron estas escalas, en 44,4% fueron de grado 1 y el 55,6% de grado 2-3; no encontrando un valor p significativo entre estas variables. De las escalas del lenguaje, el 42,9% de pacientes con estas escalas realizadas forman parte del grado 1 y el 57,1% restante del grado 2-3; y de aquellos pacientes en los que no se aplicaron las escalas, el 55,2% fueron de grado 1 y el otro 44,8% de grado 2-3, obteniendo un valor de p superior a 0,05, siendo este no significativo. Finalmente, en referencia a las escalas específicas para autismo, en aquellos pacientes en los que se realizaron, el 43,5%

pertenecen al grado 1 y el 56,5% al grado 2-3; en cambio, en los casos que no se realizaron, el 70,7% del total fueron de grado 1 y el 29,3% restante de grado 2-3, con un valor de p de 0,009, y, por lo tanto, significativo, por lo que la relación entre estas dos variables no es debida al azar.

DISCUSIÓN

La población a estudio se trata de una muestra clínica, y, por lo tanto, sujeta a sesgos, pero permite hacer una estimación de la incidencia aproximada a las tasas reales de autismo. La epidemiología del trastorno del espectro autista es muy variable a nivel geográfico. Una de las tasas de prevalencia más elevadas en España la encontramos en Tarragona, con una prevalencia de 15,5 por cada 1000 habitantes, según el estudio de Morales-Hidalgo (11). Basándonos en el estudio de Fortea Sevilla M. et al (14) que toma una muestra de niños entre 18 y 36 meses, encontramos una prevalencia estimada de 6,1 afectados de TEA por cada 1000 habitantes. Según la revisión de datos de prevalencia de autismo de Alcántud Marín et al. (15), existen tasas de prevalencia inferiores a las ya mencionadas, como la reflejada en un estudio en Cádiz en 2007, donde se estima un valor de 0,2 por cada 1000 habitantes. En cambio, en nuestro estudio, las tasas de incidencia por año no son tan elevadas, siendo la menor de estas de 0,65 por cada 1000 habitantes en 2018 y la mayor de 1,33 por cada 1000 habitantes en 2015.

Existe una tendencia ascendente a lo largo de los años por la que aumenta el número de casos diagnosticados. Este incremento no solo es atribuible al posible aumento de la incidencia, sino que puede ser por la mejora en la accesibilidad a los servicios médicos (15) que permiten detectar de manera más temprana los casos sospechosos de TEA. Si a esto se añade una intervención terapéutica al momento del diagnóstico o incluso anterior a este, condicionará un pronóstico más favorable a largo plazo. En nuestra muestra, una alta proporción de pacientes (un 86.3% del total) acudieron a centros de Atención Temprana, quedando un total de 28 niños (el 13.7% restante) sin ningún tipo de intervención a este nivel. En el estudio de Morales-Hidalgo (11), un 25% de del total de los participantes no siguieron ningún tipo de intervención clínica y sólo la mitad de los ellos recibieron apoyo escolar o adaptación del aprendizaje.

En cuanto a la distribución por sexo, estudios como el de Masi A. et al. (10) hablan de una prevalencia 4 veces superior en varones que en mujeres. En cambio, en este estudio la proporción de mujeres respecto a hombres ha sido de aproximadamente 1:7, aunque hay que tener en consideración que el tamaño de la muestra es más reducido y existen variaciones respecto a la población general.

El 86,3% de los niños que forman esta muestra han acudido a centros de Atención Temprana; si bien cabe destacar que, del total de niños que no acuden, la mayor parte (el 83,3%) pertenecen al grado 1 de DSM-5. Esto podría deberse a que, al tener menor grado de afectación y por lo tanto, un mejor pronóstico, los padres, los clínicos o ambos no ven pertinente una intervención en el desarrollo de los niños. No obstante, hay que tener en cuenta que el valor de p obtenido al analizar estas variables es no significativo, por lo que dicha asociación podría ser debida únicamente al azar.

La edad de la primera visita nos muestra una idea de la intensidad de la sintomatología TEA y del retraso en el neurodesarrollo. Los niños con mayor grado de afectación (grado 2-3) visitan antes al pediatra, mientras que los de grado 1 acuden cuando ya son más mayores, ya que la clínica no es tan evidente y por lo general, preocupa menos a los padres. Del mismo modo, el diagnóstico se hace de manera más precoz en los niños más afectados (grados 2-3) que en los de grado 1. Existe, por lo tanto, una diferencia de casi 18 meses tanto en la edad de la primera visita como en la edad de diagnóstico entre el grado 1 y el grado 2-3 de afectación.

El autismo es un trastorno muy heterogéneo, por lo que para su diagnóstico se necesita en primera instancia una clínica que nos haga pensar en él (alteraciones en el comportamiento, conductas estereotipadas y repetitivas, dificultades sociales y del aprendizaje...). Eventualmente, serán necesarias unas pruebas complementarias completas que permitan descartar una causa orgánica que explique la sintomatología. Entre tanto, las escalas de valoración adquieren una gran importancia, ya que son fundamentales para determinar el grado de afectación y estimar el retraso en el desarrollo que pudiese existir en los niños con TEA (16).

Una de las patologías que puede asociarse al trastorno del espectro autista es la epilepsia. En este estudio, el 2% de los pacientes presentan epilepsia comórbida, estando este valor comprendido dentro la prevalencia estimada por estudios como el de Strasser et al. (13), que la sitúan el riesgo de presentar epilepsia en individuos con TEA entre el 2,7% y el 44,7%. La prevalencia de epilepsia en niños está alrededor del 1%, por lo que encontramos un ligero aumento en la muestra estudiada y en la prevalencia estimada por varios estudios en niños con TEA.

Otra de las comorbilidades asociadas a TEA es el TDAH. La prevalencia estimada de TDAH la población general está situada entre el 3-5%, mientras que en este estudio llega al 13,6% (17). Al igual que ocurre con el TEA, el TDAH tiene gran variabilidad clínica al ser un trastorno muy heterogéneo, su prevalencia también está aumentando y es más frecuente en varones. Los síntomas de ambos suelen superponerse a menudo, dificultando así un diagnóstico certero. A pesar de ello, existen pocos estudios que los analicen conjuntamente, por lo que sería necesaria más investigación acerca de la psicopatología que presentan en común y la evolución que siguen (18).

Por lo que se refiere a las pruebas complementarias, no encontramos alteraciones suficientemente significativas que expliquen la sintomatología del trastorno del espectro autista, ya que no fueron patológicas en la mayoría de los casos estudiados. Encontramos RMN craneal patológica únicamente en 4 pacientes, dos de ellos por encefalopatía crónica no progresiva de origen perinatal y dos con lesiones típicas de Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1). Ambas entidades podrían ser la causa de la sintomatología TEA, pero hacen falta más estudios que sean capaces de encontrar una relación significativa entre ellas (19). En este estudio, el 100% de los hallazgos patológicos encontrados en la resonancia pertenecen al grado 2-3 de afectación según DSM-5, si bien el valor de p es superior a 0,005, lo que indica que dicha asociación puede ser debida al azar.

Vemos que en un total de 35 pacientes el array es patológico, mostrando alguna duplicación o delección responsable del espectro autista. En otros 43 pacientes encontramos variantes de significado incierto, de las cuales el 64% pertenecen a pacientes de grado 2-3 de afectación según DSM-5. A pesar de que estadísticamente la asociación no sea significativa, hay un número elevado de microdeleciones/microduplicaciones de significado incierto en pacientes con autismo; por lo que, quizá, ampliando el estudio genético en estos casos se pueda llegar a conocer con mayor exactitud el significado patológico de dichas alteraciones y definir si pueden ser causa directa de TEA.

Las escalas de valoración no se realizaron en todos los pacientes pese a la importancia que tienen para el diagnóstico de autismo, ya que no existen marcadores biológicos claros para ello. En nuestra muestra, se cumplimentaron las escalas del neurodesarrollo e inteligencia en el 74% de los pacientes y las

escalas del lenguaje sólo en el 5,9% de ellos. Los niños con TEA muestran generalmente grandes dificultades en el desarrollo del lenguaje, por lo que la realización de escalas que lo valoren (como la escala de Reynell III) deberían ser algo fundamental en todos los pacientes con sospecha y/o diagnóstico de autismo.

Por otro lado, las escalas específicas para autismo se llevaron a cabo en un 41,7% de los pacientes. Al compararlas con el grado según DSM-5 encontramos un valor de p de 0,009, por lo que las diferencias encontradas entre los pacientes a los que se realizaron estas escalas y los que no, son significativas al compararlas con el grado de afectación. Esto podría deberse a que en los TEA de grado 1 se da más relevancia a la impresión clínica que al uso de escalas validadas para llegar al diagnóstico. Por el contrario, en los grados 2-3 es necesaria una caracterización adecuada de la sintomatología, por lo que se da mayor importancia al uso de estas escalas.

CONCLUSIONES

Si bien los estudios de prevalencia e incidencia realizados a nivel nacional y europeo estiman una tasa en ascenso con el paso de los años, en el presente estudio muestra una incidencia más o menos estable entre los años 2015 y 2020. El pico máximo de incidencia lo encontramos en 2015 con un valor de 1,33 por cada 1000 habitantes, a partir del cual se entra en un período de descenso hasta el año 2019 (siendo entonces de 0,65 por cada mil habitantes) donde asciende nuevamente hasta alcanzar un valor de 1,32 en 2020 (prácticamente la misma tasa de incidencia al inicio que al final del estudio). Al existir tanta variabilidad geográfica en cuanto a tasas de incidencia se refiere, estos valores son acordes a los publicados, aunque en varios de ellos las tasas estimadas son superiores.

La distribución por sexo es significativamente mayor en varones que mujeres, tal como exponían los estudios realizados hasta la fecha. En este caso, los datos reflejan que la proporción de varones con autismo es casi 7 veces superior a la de mujeres con autismo.

En cuanto a las características que definen esta muestra el tipo de nacimiento predominante es el parto por vía vaginal teniendo la mayor parte de los recién nacidos un peso normal (2500-4000 gramos). La edad media de los padres fue ligeramente superior a la de las madres, alcanzando además edades máximas superiores. Sólo un pequeño porcentaje de los niños estudiados tenían algún familiar de primer grado con TEA, y en cuanto a las comorbilidades encontramos que tanto la epilepsia como el TDAH se presentan en un mayor porcentaje en nuestra muestra con autismo que en la población general.

Una intervención temprana en los casos sospechosos de TEA es necesaria para conseguir un pronóstico más favorable con el tiempo. En este caso, la mayoría de los pacientes han recibido ese tipo de atención al acudir a centros específicos para ello. También es importante tener en cuenta la edad a la que visitan al pediatra por retraso del desarrollo, ya que tal y como reflejan los datos obtenidos, los pacientes con un mayor grado de afectación visitan antes que los de menor grado, que acuden cuando el niño es más mayor. Esta diferencia también ocurre con la edad a la que son diagnosticados de TEA finalmente, siendo este diagnóstico más precoz cuando el niño presenta una clínica más acusada.

En las pruebas complementarias la tendencia es hacia la normalidad, siendo destacables los resultados del array CGH. Encontramos un 21.9% de microdeleciones/microduplicaciones patológicas y vemos variantes de significado incierto (VUS) en un 26.9%. Estas últimas son susceptibles de estudios más profundos, donde es posible que, con el tiempo y nuevas técnicas como el estudio del exoma, arrojen resultados relevantes sobre su significado patológico o no en el trastorno del espectro autista.

Finalmente, las escalas de valoración (en este caso agrupadas en neurodesarrollo/inteligencia, lenguaje y autismo) son una herramienta muy valiosa para la detección de nuevos casos de autismo, además de hacer una aproximación de la gravedad del niño y del retraso en el neurodesarrollo. En este estudio, las escalas del lenguaje se realizan únicamente a un 5,9% total de la muestra, por lo que, para futuros diagnósticos, habría que incidir más en ellas, ya que el lenguaje es uno de los elementos más afectados en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Málaga-[Prevalence of autism spectrum disorders in USA, Europe and Spain-coincidences and discrepancies]--2019-Medicina.
2. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. 2016; Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth->
3. PEDIATRÍA INTEGRAL Introducción y concepto.
4. Cheroni C, Caporale N, Testa G. Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: Contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. Vol. 11, Molecular Autism. BioMed Central Ltd; 2020.
5. Kawa R, Saemundsen E, Lóa Jónsdóttir S, Hellendoorn A, Lemcke S, Canal-Bedia R, et al. European studies on prevalence and risk of autism spectrum disorders according to immigrant status-a review. Vol. 27, European journal of public health. 2017. p. 101–10.
6. Morales Hidalgo P, Voltas Moreso N, Canals Sans J. Autism spectrum disorder prevalence and associated sociodemographic factors in the school population: EPINED study. Autism. 2021 Oct 1;25(7):1999–2011.
7. Fuentes J, Basurko A, Isasa I, Galende I, Mugerza MD, García-Primo P, et al. The ASDEU autism prevalence study in northern Spain. European Child and Adolescent Psychiatry. 2021 Apr 1;30(4):579–89.
8. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. Autism Research. 2012 Jun;5(3):160–79.
9. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Vol. 392, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018. p. 508–20.
10. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. Vol. 33, Neuroscience Bulletin. Science Press; 2017. p. 183–93.
11. Morales-Hidalgo P, Roigé-Castellví J, Hernández-Martínez C, Voltas N, Canals J. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Spanish School-Age Children. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2018 Sep 1;48(9):3176–90.
12. Masini E, Loi E, Vega-Benedetti AF, Carta M, Doneddu G, Fadda R, et al. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–22.
13. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, de Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Vol. 60, Developmental Medicine and Child Neurology. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 19–29.
14. Fortea Sevilla MS, Escandell Bermúdez MO, Castro Sánchez JJ. Estimación de la prevalencia de los trastornos del espectro autista en Canarias. Anales de Pediatría. 2013 Dec;79(6):352–9.
15. Marín FA, Esteban YA, Mata Iturralde S. Prevalence of autism spectrum disorders: Data review. Vol. 47, Siglo Cero. University of Salamanca; 2016. p. 7–26.
16. Dover CJ, le Couteur A. How to diagnose autism. Archives of Disease in Childhood. 2007 Jun;92(6):540–5.
17. Servera M. The prevalence of attention deficit hyperactivity disorder. 2014 [cited 2022 May 25]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/7997946>

18. Seernani D, Damania · K, Ioannou · C, Penkalla · N, Hill · H, Foulsham · T, et al. Visual search in ADHD, ASD and ASD + ADHD: overlapping or dissociating disorders? *European Child & Adolescent Psychiatry* [Internet]. 2021;30:549–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01535-2>
19. Smith TF, Kaczorowski JA, Acosta MT. An executive functioning perspective in neurofibromatosis type 1: from ADHD and autism spectrum disorder to research domains. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04745-w>

TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. - Población según informe mensual de diciembre de cada año.

Fuente: SIP, Conselleria de Sanidad.

Año	Nº casos diagnosticados	Población <15 años	Incidencia/1.000 habitantes
2015	33	24.772	1.33
2016	31	24.499	1.26
2017	19	24.417	0.77
2018	16	24.441	0.65
2019	27	24.435	1.10
2020	32	24.198	1.32

TABLA 2. – Niveles de gravedad para los síntomas TEA según DSM-5

Categoría DSM-5	Comunicación social	Comportamientos estereotipados y repetitivos
Grado 1 “Necesita ayuda”	Déficit en la comunicación social sin ayuda, dificultad para las interacciones sociales y poco interés hacia ellas con respuestas atípicas	Inflexibilidad en el comportamiento que causa interferencia en al menos un contexto. La autonomía se dificulta por problemas de organización y planificación
Grado 2 “Necesita ayuda notable”	Marcado déficit en la comunicación verbal y no verbal, problemas sociales aparentes y limitación a las interacciones sociales con respuestas reducidas o atípicas	Inflexibilidad en el comportamiento, dificultades para adaptarse al cambio y comportamientos restringidos y repetitivos que intervienen con el funcionamiento en algunos contextos
Grado 3 “Necesita ayuda muy notable”	Deficiencias graves en la comunicación verbal y no verbal, respuesta mínima a las interacciones sociales	Inflexibilidad en el comportamiento, dificultades para adaptarse al cambio y comportamientos restringidos y repetitivos que interfieren con el normal funcionamiento

TABLA 3. – Comparación del grado según DSM-5 y variables cuantitativas

	Grado DSM-5	N	Media	Desviación típica	Valor p
Edad de la madre al nacimiento	Grado 1	55	31,709	4,1574	,495
	Grado 2-3	47	32,319	4,8369	,500
Edad del padre al nacimiento	Grado 1	54	33,389	4,0674	,093
	Grado 2-3	45	35,089	5,8536	,104
Edad de la 1ª visita (meses)	Grado 1	53	54,019	25,6061	,000
	Grado 2-3	47	36,277	19,8644	,000
Edad al diagnóstico (meses)	Grado 1	54	70,889	25,9220	,002
	Grado 2-3	47	53,149	30,3279	,002
Demora diagnóstica (meses)	Grado 1	46	23,217	22,3198	,413
	Grado 2-3	44	19,295	22,9282	,413

TABLA 4. – Comparación del grado según DSM-5 y variables demográficas

		Grado 1	Grado 2-3	Valor p
Sexo	Varón	55,2%	44,8%	,788
	Mujer	50%	50%	
Tipo de nacimiento	Parto vaginal	54,8%	45,2%	1,000
	Cesárea	55,6%	44,4%	
Peso al nacer	RN muy bajo peso (<1500 g.)	100%	0%	,233
	RN bajo peso (1500-2500 g.)	75%	25%	
	RN normopeso (2500-4000 g.)	55,4%	44,6%	
	RN macrosómico (>4000 g.)	28,6%	71,4%	
Familiar de 1er grado con TEA	Sin familiares con TEA	53,7%	46,3%	1,000
	Con familiares con TEA	55%	45%	
Epilepsia asociada	No	53%	47%	,248
	Sí	100%	0%	
TDAH asociado	No	52,9%	47,1%	,780
	Sí	60%	40%	
Centro de Atención Temprana	No acude	83,3%	16,7%	,216
	Acude	52,6%	47,4%	

TABLA 5. – Comparación del grado según DSM-5 y pruebas complementarias

		Grado 1	Grado 2-3	Valor p
Cariotipo	Normal Alterado	50,7% 50%	49,3% 50%	1,000
Array CGH	Normal Patológico Variantes de significado incierto	59,2% 55,6% 36%	40,8% 44,4% 64%	,170
OEA	Normales Patológicas	59,6% 0%	40,4% 100%	,417
RMN craneal	Normal Patológica Hallazgos incidentales	47,2% 0% 25%	52,8% 100% 75%	,435
EEG	Normal Actividad epileptiforme	44,6% 60%	55,4% 40%	,496

TABLA 6. – Comparación del grado según DSM-5 y escalas de valoración

		Grado 1	Grado 2-3	Valor p
Escalas del neurodesarrollo e inteligencia	No realizadas Realizadas	44,4% 56,5%	55,6% 43,5%	,437
Escalas del lenguaje	No realizadas Realizadas	55,2% 42,9%	44,8% 57,1%	,699
Escalas de autismo	No realizadas Realizadas	70,7% 43,5%	29,3% 56,5%	,009

FIGURA 1. – Incidencia anual de TEA por cada mil habitantes

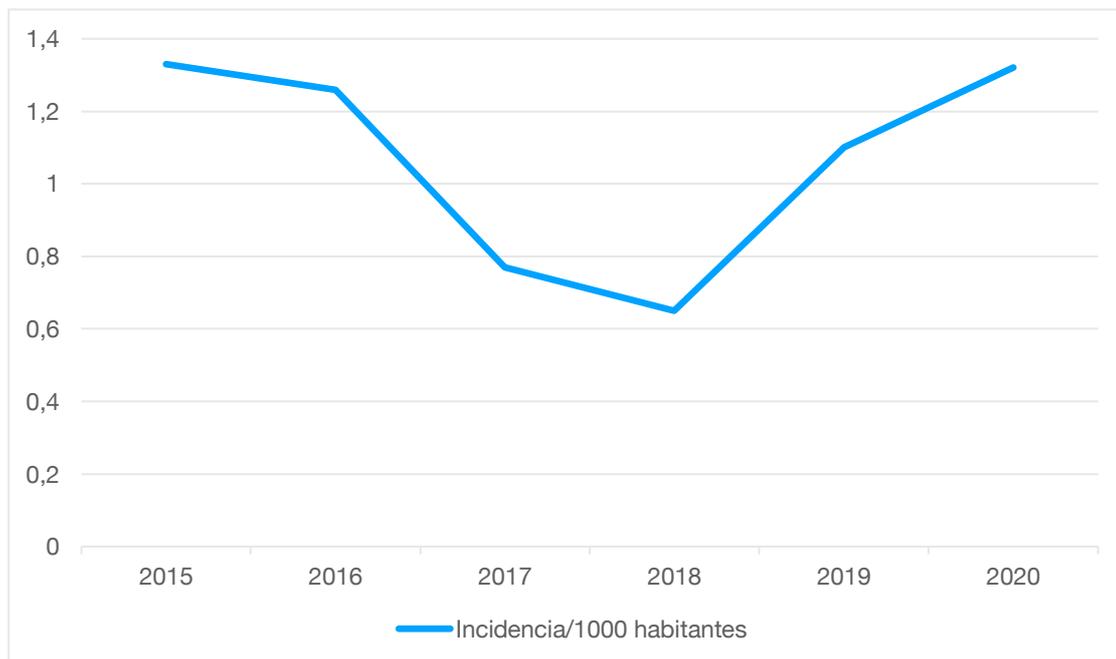
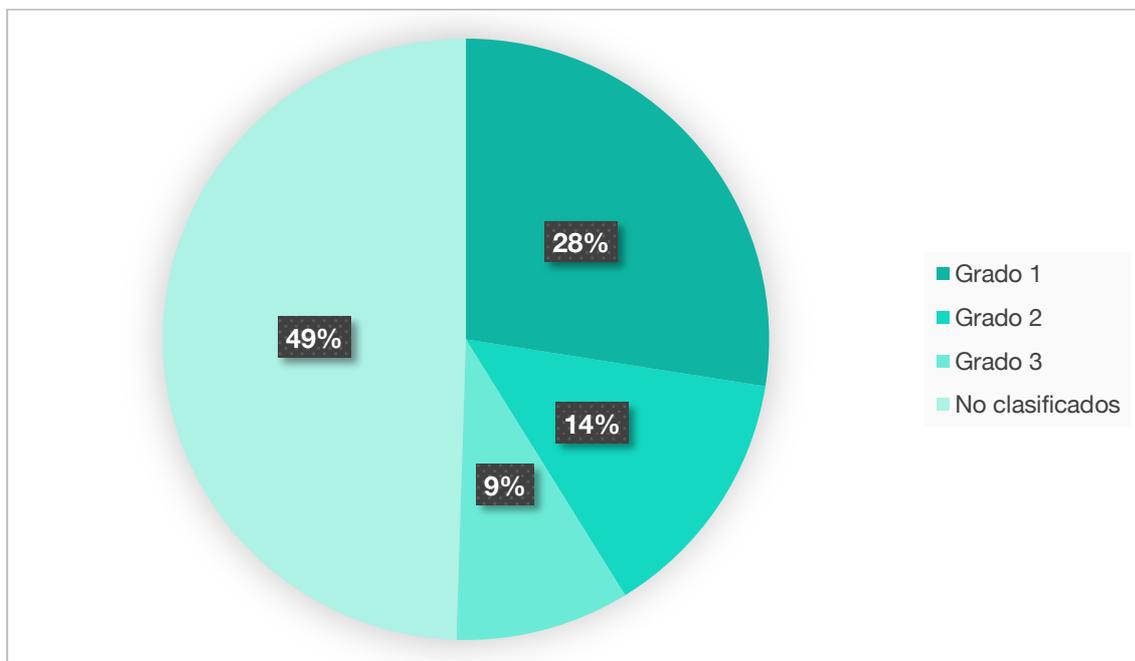


FIGURA 2. – Grado de afectación según DSM-5



ANEXOS



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Antonio Martínez Lorente, Jefe de la Secretaría Técnica y D. Carlos Marqués Espí, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de los Hospitales Universitarios Torrevieja y Elche-Vinalopó

CERTIFICAN

Que este CEIm, en su reunión de fecha **30/03/2022** ha revisado la documentación aportada por el Promotor del estudio:

Título completo del estudio: Prevalencia del trastorno del espectro autista en el Departamento de salud Elx-Crevillent

Nº EudraCT: N/A Trabajo de Fin de Grado de Medicina

Código del protocolo: No consta

Nombre del promotor: Dr. Gonzalo Ros Cervera

Tipo de documento	Versión actual	Fecha versión actual
Protocolo	Versión 1.0	14 febrero de 2022

Investigador Principal: María Dolores Lozano Campos

Servicio: Pediatría

Centro: Hospital Universitario del Vinalopó

Centro: Hospital Universitario del Vinalopó y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato.
4. Consideraciones generales del estudio.

EMITE UN DICTAMEN Favorable

Que el comité tanto en su composición como en sus PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95); con el RD 1090/2015 así como la normativa autonómica en materia de investigación aplicable de la Comunitat Valenciana; y su composición actual es la siguiente:

Presidente:

- Carlos Marqués Espí (Licenciado en Derecho. Miembro del Comité de Bioética)

Vicepresidente:

- Gonzalo Ros Cervera (Médico)

Secretario:

- Antonio Martínez Lorente (Médico)

Vocales:

- Angel Raso Raso (Farmacéutico Especialista Hospital)
- Joaquín Quiles (Miembro Lego no vinculado laboralmente a los centros)
- Ana Maestre Peiró (Médico)
- Jose Fernández de Maya (Enfermero)
- Angélica Valderrama Rodríguez (Farmacólogo Clínico)
- Maria Isabel Pérez Soto (Médico)
- Maria Angeles Antolinos García (Médico Atención Primaria)
- Lucía Ojea Cárdenas (Farmacéutico Especialista Atención Primaria)

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de evaluación de algún estudio del que algún integrante del equipo investigador forme parte de este CEIm, este se ausentará durante la deliberación y votación del mismo.

Lo que firmo en Elche, a 4 de abril de 2022.

CARLOS
DOMINGO|
MARQUES|
ESPI

Firmado digitalmente por CARLOS
DOMINGO|MARQUES|ESPI
Fecha: 2022.04.05 13:13:20 +02'00'

Carlos Marqués Espí

ANTONIO|
MARTINEZ|
LORENTE

Firmado
digitalmente por
ANTONIO|
MARTINEZ|LORENTE
Fecha: 2022.04.05
09:40:54 +02'00'

Antonio Martínez Lorente

