



Acceso público del HHS

Manuscrito del autor

Pediatr Neurol . Manuscrito del autor; disponible en PMC 2018 01 de octubre.

Publicado en su forma final editada como:

Pediatr Neurol . Octubre de 2017; 75: 80–86. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.06.010.

Utilidad de la Escala de Observación del Autismo para Bebés en Edad Temprana

Identificación del autismo en el complejo de esclerosis tuberosa

Jamie K Capala, Paul S. Horna, Donna S. Murrayb,h, Anna Weber Byarsa, Nicole M. Bingb, Bridget Kentb, Lindsey A. Bucherb, Marian E. Williamsb, Sarah O'Kelleyd, Deborah A. Pearson, Mustafa Sahinf, Darcy A. Kruegera, Rosleen Mansoure, Ellen M. Hansong, Jurriaan Petersf, Monisha Goyal, Amy Walshf, Stephanie Bruns, Rajna Filip-Dhimaf, Terry Mitchellb, Gary Cuttere, Hope Northrupj, Joyce Y. Wui, y Martina Bebind EN NOMBRE DE EL GRUPO DE ESTUDIO TACERN

aDepartamento de Neurología MLC 2015, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati 3333 Burnet Avenida, Cincinnati, OH, 45229, EE. UU.

bDepartamento de Pediatría del Desarrollo y del Comportamiento, Hospital Infantil de Cincinnati Centro, 3430 Burnet Avenue, Cincinnati, OH, 45229, EE. UU.

Facultad de Medicina cKeeck de la USC, Universidad del Sur de California, Hospital Infantil de Los Ángeles, 4650 Sunset Blvd., MS#53, Los Ángeles, CA 90027, EE. UU.

Universidad de Alabama en Birmingham, 1720 2nd Ave S, Birmingham, AL 35233, EE. UU.

Facultad de Medicina eMcGovern, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston, 1941 East Road, Sala 3.126 BBSB; Houston, TX 77054

Departamento de Neurología, Hospital Infantil de Boston, 300 Longwood Avenue, Boston, MA,

02115, Estados Unidos

Autor correspondiente: Jamie K Capal, Departamento de Neurología, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, MLC 2015, 3333 Burnet Avenue, Cincinnati, OH 45229. Teléfono: 513-636-4222. Fax: 513-636-1888. Jamie.capal@cchmc.org.

DIVULGACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

JYW es miembro del consejo asesor profesional de la Tuberous Sclerosis Alliance; ha recibido honorarios y es miembro del consejo asesor científico y de la oficina de oradores de Novartis Pharmaceuticals Inc. y Lundbeck; y ha recibido apoyo para investigación de la Tuberous Sclerosis Alliance, Novartis Pharmaceuticals Inc., Today's and Tomorrow's Children Fund, el Departamento de Defensa/Programa de Investigación Médica Dirigido por el Congreso y el NIH (U01NS082320, P20NS080199, R01NS082649, U54NS092090 y U01NS092595).

MS cuenta con el apoyo del Consorcio de Sinaptopatías del Desarrollo (U54 NS092090), que forma parte de la Red de Investigación Clínica de Enfermedades Raras (RDCRN) del NCATS. Su laboratorio recibe financiación para investigación de Roche, Novartis y Pfizer, y ha formado parte del Consejo Asesor Científico de Sage Therapeutics. Además, forma parte del Consejo Asesor Profesional de la Alianza para la Esclerosis Tuberosa y es editor asociado de Neurología Pediátrica.

DAK ha recibido honorarios por consultoría y conferencias, así como gastos de viaje, de Novartis, y apoyo adicional para investigación del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares de los NIH (U01-NS082320, U54-NS092090, P20-NS080199), la Alianza para la Esclerosis Tuberosa, el Instituto de Investigación Van Andel, Novartis y Upsher-Smith Pharmaceuticals. Además, forma parte del consejo asesor profesional y del comité de relaciones internacionales de la Alianza para la Esclerosis Tuberosa y del consejo editorial de Neurología Pediátrica.

DAP ha recibido apoyo para investigación del NIH (U01-NS082320; U54-NS092090; U01-NS092595); apoyo para investigación, honorarios de consultoría y reembolso de viajes de Curemark, LLC; y apoyo para investigación de Biomarin y Novartis.

Actualmente, HN tiene un proyecto financiado por BioMarin para probar la eficacia de un fármaco de sustitución enzimática para la fenilcetonuria (PKU).

Los demás autores no tienen conflictos de intereses.

Aviso legal del editor: Este es un archivo PDF de un manuscrito sin editar, aceptado para su publicación. Como servicio a nuestros clientes, proporcionamos esta versión preliminar del manuscrito. El manuscrito se someterá a corrección de estilo, composición tipográfica y revisión de las pruebas resultantes antes de su publicación en su versión final citable. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción podrían detectarse errores que podrían afectar el contenido, por lo que se aplican todos los avisos legales aplicables a la revista.

División de Medicina del Desarrollo, Hospital Infantil de Boston y Facultad de Medicina de Harvard,
Boston, MA, 300 Longwood Avenue, 02115, EE. UU.

hAutism Speaks Inc, 85 Devonshire St, Boston, MA 02109, EE. UU.

División de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil Mattel de la UCLA, Facultad de Medicina David Geffen
Medicine, University of California Los Angeles, 10833 Le Conte Ave, Los Angeles, CA 90095,
ciervo

Facultad de Medicina JMcGovern, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston, 6431
Calle Fannin, Houston, TX 77030, EE. UU.

Abstracto

Antecedentes: El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético con una alta prevalencia de trastorno del espectro autista (TEA) asociado. Los objetivos principales fueron determinar predictores tempranos del riesgo de autismo para identificar a los niños con CET que más necesitan intervenciones tempranas. Se evaluó la Escala de Observación del Autismo para Lactantes (AOSI) como medida de las conductas asociadas al TEA en bebés con CET a los 12 meses de edad y su capacidad para predecir el TEA a los 24 meses.

Métodos: Niños de 0 a 36 meses con TSC se inscribieron en la Red de Investigación del Centro de Excelencia en Autismo para TSC (TACERN), un estudio observacional prospectivo multicéntrico para identificar biomarcadores de TEA. El AOSI se administró a los 12 meses y el Esquema de Observación Diagnóstica del Autismo-2 (ADOS-2) y la Entrevista Diagnóstica del Autismo Revisada (ADI-R) a los 24 meses. El desarrollo funcional se evaluó mediante las Escalas de Aprendizaje Temprano de Mullen.

Los niños fueron clasificados como TEA o no TEA según la escala ADOS-2.

Resultados: El análisis incluyó a 79 niños a los que se les administró el AOSI a los 12 meses y el ADOS-2 y el ADI-R a los 24 meses. El grupo con TEA presentó una puntuación total media del AOSI a los 12 meses significativamente mayor que la del grupo sin TEA ($11,8 \pm 7,4$ frente a $6,3 \pm 4,7$; $p < 0,001$). Un valor de corte de 13 en la puntuación total del AOSI proporcionó una especificidad de 0,89 para detectar el TEA con el ADOS-2. La puntuación total del AOSI a los 12 meses se asoció de forma similar con superar los valores de corte del ADI-R.

Conclusiones: El AOSI es una herramienta clínica útil para determinar qué bebés con TSC tienen mayor riesgo de desarrollar TEA.

Palabras clave

Complejo de esclerosis tuberosa; trastorno del espectro autista; Escala de observación del autismo para bebés;
Programa de observación para el diagnóstico del autismo; bebés; niños pequeños

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) idiopático afecta a entre el 1 % y el 2 % de la población general sin una comprensión clara de las causas subyacentes, lo que representa una importante barrera para identificar a los bebés en riesgo y desarrollar tratamientos eficaces para prevenir o frenar la progresión. El TEA se diagnostica típicamente a una edad promedio de 4 años¹. Sin embargo, se ha demostrado que la preocupación de los padres surge durante los dos primeros años de vida del niño, siendo los problemas de lenguaje y comunicación los más frecuentemente reportados^{2,3}. En los niños que dieron positivo en la Lista de verificación modificada para el autismo en niños pequeños (M-CHAT, M-CHAT-R) entre los 18 y los 24 meses, el 93,4 % de

Los padres informaron por primera vez sobre sus preocupaciones en cuanto al desarrollo a una edad media de 13,77 meses⁴. Estos mismos niños fueron posteriormente diagnosticados mediante evaluación clínica con TEA o retraso en el desarrollo en el 94,4 % de los casos. Estudios adicionales han demostrado una alta correlación entre la preocupación de los padres y las evaluaciones clínicas^{5,6}. A pesar de reconocer las preocupaciones con respecto a las conductas específicas del TEA, los padres y los médicos a menudo no reconocen el TEA como el diagnóstico. Esto resalta la importancia de la responsabilidad del médico de validar las preocupaciones de los padres y realizar evaluaciones objetivas oportunas para hacer un diagnóstico apropiado de TEA. Cuanto antes se pueda lograr esto, se podrán iniciar intervenciones y estrategias de tratamiento apropiadas cuando ofrezcan el mayor potencial de cambio.

Las herramientas de evaluación formales y validadas para identificar el riesgo de TEA en bebés son limitadas. La Escala de Observación del Autismo para Bebés (AOSI) se diseñó originalmente como una herramienta de investigación para evaluar los comportamientos específicos del autismo en bebés con alto riesgo de desarrollar TEA. La AOSI es una evaluación semiestructurada diseñada para bebés de 6 a 18 meses con 18 ítems individuales que evalúan diferentes áreas de preocupación observadas en niños con TEA, incluyendo las conductas sensoriales y motoras, la atención, el seguimiento visual y las conductas socioemocionales. Las puntuaciones de cada ítem son evaluadas por el evaluador y varían de 0 a 3, donde los números más altos indican conductas de riesgo elevadas para TEA. La confiabilidad del AOSI se evaluó en hermanos lactantes de alto riesgo (tenían hermanos mayores con TEA) a las edades de 6, 12 y 18 meses. La confiabilidad interevaluador para ítems individuales y la puntuación total fueron de buenas a excelentes, particularmente a los 12 meses y más, y la confiabilidad test-retest a los 12 meses fue aceptable⁷. Otro estudio de hermanos lactantes encontró que el uso tanto del AOSI a los 18 meses como del ADOS a los 36 meses proporcionó información complementaria al realizar el diagnóstico de TEA a la edad de 3 años⁸. Más recientemente, el AOSI se utilizó clínicamente para evaluar los signos tempranos de TEA en hermanos bebés de alto riesgo para determinar la capacidad predictiva del AOSI para diferenciar entre poblaciones de alto y bajo riesgo, así como entre aquellos individuos de alto riesgo que eventualmente serían diagnosticados con TEA.⁹

Al comparar el AOSI a los 7 y 14 meses con el ADOS a los 24 y 36 meses, Gammer descubrió que los niños diagnosticados con TEA obtuvieron puntuaciones significativamente más altas en el AOSI a los 14 meses que aquellos sin TEA, incluso considerando el nivel de desarrollo. En conjunto, estos resultados indican que el AOSI puede ser útil para diferenciar características preocupantes del TEA en bebés de alto riesgo. Sin embargo, comprender cómo los retrasos coexistentes en el desarrollo afectan la puntuación del AOSI para las conductas de riesgo de TEA a edades más tempranas y cómo estas puntuaciones pueden predecir el diagnóstico posterior de TEA requiere investigación adicional.

Actualmente, no se ha identificado ningún factor único como predictor consistente del TEA; pero los trastornos monogénicos con una alta prevalencia de TEA, como el complejo de esclerosis tuberosa (CET), nos brindan oportunidades para investigar la biología subyacente e identificar posibles tratamientos. El CET es un trastorno genético que afecta a múltiples sistemas orgánicos y está presente en aproximadamente 1 de cada 6000 personas¹⁰. Estudios retrospectivos y pequeños estudios piloto prospectivos han identificado áreas específicas de deterioro cognitivo y conductas del espectro autista en hasta el 50 % de las personas con CET^{11–14}. Un estudio de cohorte longitudinal comparó las diferencias entre niños con TEA y CET con niños con TEA idiopático y descubrió que el TEA sindrómico era similar al TEA no sindrómico en términos de sus perfiles cognitivos, conductuales y sociales¹⁵. La evaluación del AOSI como herramienta de evaluación objetiva para identificar conductas tempranas asociadas al TEA en bebés con CET se ha demostrado en un pequeño estudio prospectivo

cohorte longitudinal de lactantes¹³, pero el uso del AOSI para predecir el riesgo posterior de TEA en esta población no se ha reportado previamente. En 2012, establecimos el Centro de autismo TSC de Red de Investigación de Excelencia (TACERN) , Un amplio estudio observacional prospectivo multicéntrico para identificar biomarcadores clínicos, estructurales y electrofisiológicos predictivos del TEA, con el objetivo general de establecer una infraestructura para la detección temprana del TEA y sentar las bases para futuros ensayos farmacológicos en pacientes con CET con alto riesgo de TEA. Nuestros objetivos principales son determinar la edad más temprana a la que se pueden detectar las conductas de riesgo para el autismo, con el fin de identificar a los niños con mayor necesidad de acceder a intervenciones específicas para el autismo. En este estudio, informamos sobre la idoneidad del AOSI como medida objetiva de las conductas asociadas al TEA en bebés con CET a los 12 meses de edad y la capacidad del AOSI para predecir el cumplimiento de los criterios de TEA en la ADOS-2 a los 24 meses de edad.

MÉTODOS

Reclutamiento de sujetos

Niños de 0 a 36 meses con CET se inscribieron en TACERN (NCT 01780441) en uno ensayos clínicos.gov , de cinco centros de Estados Unidos (Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, Hospital Infantil de Boston, Universidad de Alabama en Birmingham, Universidad de California en Los Ángeles y Facultad de Medicina McGovern del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston). Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación (CEI) en cada uno de los cinco centros y se obtuvo el consentimiento informado de todas las familias participantes antes de la inscripción.

Diseño del estudio

Los niños fueron incluidos en el estudio si tenían entre 3 y 12 meses de edad al momento de la inscripción y cumplían con los criterios clínicos o genéticos para el diagnóstico definitivo de TSC¹⁶. Los sujetos potenciales fueron excluidos si la edad gestacional era <36 semanas al momento del parto con complicaciones perinatales significativas (es decir, asistencia respiratoria, infección confirmada, hemorragia intraventricular, compromiso cardíaco); habían tomado un fármaco en investigación como parte de otro estudio de investigación dentro de los 30 días previos a la inscripción al estudio; estaban tomando un inhibidor de mTOR (rapamicina, sirolimus o everolimus) por vía oral al momento de la inscripción al estudio; tenían un astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) que requería tratamiento médico o quirúrgico; tenían antecedentes de cirugía de epilepsia; o tenían alguna contraindicación para la finalización de los procedimientos del estudio, como la resonancia magnética.

Los niños fueron evaluados longitudinalmente a los 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses de edad. En cada edad, se realizaron evaluaciones estandarizadas, incluyendo medidas de desarrollo y adaptación. Además, se recopiló información clínica a lo largo del estudio, incluyendo datos demográficos básicos, antecedentes médicos y familiares, antecedentes de desarrollo basales y de intervalo, participación en terapias, antecedentes de convulsiones, medicación concomitante y comorbilidades médicas. En cada visita se realizó un examen físico, del cual se registraron los hallazgos clínicos. Se realizó una reunión anual de calibración para garantizar la fiabilidad de la evaluación del desarrollo en todos los centros durante todo el período del estudio.

Evaluaciones del desarrollo y específicas del autismo

El AOSI se administró a los 12 meses de edad. El AOSI es una evaluación que mide los comportamientos de riesgo de autismo en bebés de 6 a 18 meses y consta de 18 ítems⁷. A partir de estos ítems individuales, se obtiene una puntuación total. Las puntuaciones más altas indican comportamientos de riesgo de TEA más preocupantes. A los 24 meses, se administró el Autism Diagnostic Observation Schedule-2 (ADOS-2). El ADOS-2 es una herramienta de observación semiestructurada e interactiva que se utiliza para evaluar el TEA¹⁷. A los 24 meses, a 78 de 79 niños se les administró el Toddler Module y a un niño se le administró el Module 2. Los módulos 1 a 4 del ADOS-2 utilizan un algoritmo para clasificar a los niños como autistas, TEA o trastornos fuera del espectro. El Toddler Module se desarrolló en 2009 como una herramienta para evaluar a los niños pequeños en busca de TEA¹⁸. Se desarrolló un algoritmo que clasificaba a los niños según el "rango de preocupación" para el TEA (es decir, poco a ninguno, leve a moderado y moderado a severo). Se aplicó el rango de preocupación en lugar de la clasificación debido al pequeño tamaño de la muestra de pacientes, así como a la incertidumbre inherente que existe al evaluar a niños tan pequeños. El Módulo para niños pequeños ha demostrado tener una excelente confiabilidad y validez diagnóstica para el TEA en comparación con los trastornos no TEA^{18,19}. La Entrevista Diagnóstica de Autismo Revisada (ADI-R) también se administró a los 24 meses. La ADI-R es una entrevista para padres que se centra en el historial de desarrollo del niño, el funcionamiento actual, las habilidades sociales, la comunicación y los comportamientos, y los intereses²⁰. En cada visita, se evaluó el funcionamiento del desarrollo utilizando las Escalas de Mullen para el Aprendizaje Temprano (MSEL)²¹. La MSEL consta de cinco dominios (motricidad gruesa, motricidad fina, lenguaje expresivo, lenguaje receptivo y recepción visual) y también proporciona una puntuación compuesta general (Early Learning Composite). Las evaluaciones del desarrollo y específicas del autismo en cada visita fueron administradas por un psicólogo colegiado, un técnico psicológico/asistente de investigación y/o un logopeda, quienes desconocían el historial clínico y de convulsiones del niño en el momento de la prueba y que habían obtenido fiabilidad científica en las evaluaciones diagnósticas (p. ej., ADI-R y ADOS-2) y experimentales (p. ej., AOSI) incluidas en este proyecto. Se realizaron otras evaluaciones como parte del estudio más amplio, pero no se incluyen en este artículo, ya que no se utilizaron en nuestro análisis.

Clasificación y análisis estadístico

Los niños se agruparon según las categorías de TEA y no TEA a los 24 meses, según la clasificación ADOS-2. Las puntuaciones generales del Módulo para Niños Pequeños, que indicaban un nivel de preocupación de leve a moderado o de moderado a grave, o autismo/espectro autista en el Módulo 2, se utilizaron para clasificar a los sujetos en el grupo de TEA. Los niños que no cumplían los criterios de TEA según la ADOS-2 se clasificaron en el grupo sin TEA. En este trabajo, no se asignó el diagnóstico clínico de TEA o no TEA, sino solo si cumplían o no los criterios de la ADOS-2, tal como se describe. Para determinar si el AOSI podía utilizarse clínicamente para distinguir qué niños estaban en riesgo de desarrollar TEA, se utilizó la puntuación total del AOSI obtenida a los 12 meses como predictor de la clasificación ADOS-2 y el ADI-R a los 24 meses mediante una regresión logística. De forma similar, los ítems individuales del AOSI también se utilizaron como predictores de la clasificación de TEA en la ADOS-2 a los 24 meses. También queríamos determinar cómo, en general,

desarrollo relacionado con las puntuaciones totales de AOSI y utilizó el compuesto de aprendizaje temprano en el MSEL como variable independiente.

Los análisis restantes consistieron en comparar los grupos de diagnóstico con respecto a las respuestas discretas a las evaluaciones a los 24 meses. Para estos análisis, se utilizó la prueba exacta de Fisher para determinar si existía relación entre las variables. Finalmente, se examinaron los puntos de corte para la puntuación total del AOSI (de 8 a 14 inclusive) y, en cada caso, se examinó la sensibilidad y la especificidad con respecto a la ADOS-2 a los 24 meses.

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SAS® versión 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Las pruebas de hipótesis se realizaron con un nivel de significación estadística de 0,05 y no se realizaron ajustes para comparaciones múltiples.

RESULTADOS

Ciento sesenta niños se inscribieron en TACERN. A los 24 meses, 79 niños (36 mujeres, 43 hombres) que recibieron la prueba AOSI a los 12 meses recibieron la prueba ADOS-2 a los 24 meses, de los cuales 35 (44,3 %, 16 mujeres, 19 hombres) fueron clasificados con TEA según la prueba ADOS-2.

Se dispuso de los resultados de pruebas genéticas de 77 individuos, de los cuales nueve presentaron mutaciones en TSC-1, 59 en TSC-2 y 9 no presentaron mutación identificada (NMI). El estado mutacional de TSC () no tuvo un impacto significativo en el diagnóstico de TEA ni en la presencia de conductas asociadas a TEA detectadas mediante AOSI, ADOS-2 o ADI-R en nuestra cohorte.

Puntuación total de AOSI en la predicción de la clasificación del TEA en el ADOS-2

Los niños en el grupo TEA tuvieron una puntuación total media del AOSI a los 12 meses significativamente mayor que el grupo sin TEA ($p < 0,001$). La puntuación total media del AOSI en el grupo TEA fue de $11,8 \pm 7,4$ frente a $6,3 \pm 4,7$ en el grupo sin TEA. El análisis del diagrama de caja demostró una distribución normal y la agrupación de las puntuaciones (Figura 1), lo que impulsó la exploración de la sensibilidad y la especificidad utilizando diferentes puntuaciones de corte, lo que no se ha informado previamente en la literatura (Tabla 2). El uso de un punto de corte de la puntuación total del AOSI de 13 proporcionó una especificidad excelente (es decir, una puntuación inferior a 13 es un buen indicio de no cumplir con el punto de corte de diagnóstico de ADOS-2 para TEA), pero fue mucho menos sensible para identificar a los 12 meses a aquellos que posteriormente cumplirían con la clasificación de TEA en el ADOS-2 a los 24 meses.

Sin embargo, la puntuación total individual del AOSI seguía siendo útil para identificar el riesgo de TEA a los 24 meses, medido por el ADOS-2. La razón de probabilidades de que el AOSI predijera TEA en el ADOS-2 a los 24 meses fue de 1,16 [IC 1,06-1,27] ($p < 0,001$). En otras palabras, por cada aumento de 1 punto en la puntuación total del AOSI, las probabilidades de ser clasificado como TEA aumentan un 16 % ($p < 0,001$). Clínicamente, observamos que en varios casos los retrasos coexistentes en el desarrollo probablemente influyeron en las puntuaciones del AOSI y, por lo tanto, en las puntuaciones posteriores del ADOS-2, y evaluamos la puntuación del MSEL Early Learning Composite (ELC) como una posible covariable significativa. De hecho, al tener en cuenta el desarrollo general medido por el ELC, la puntuación total del AOSI a los 12 meses ya no era significativa (OR 1,05 [IC 0,95-1,16]) ($p = 0,33$). Sin embargo, el ELC solo a los 12 meses fue un predictor significativo para la clasificación de TEA a los 24 meses (OR = 0,94 [IC = 0,91–0,97] ($p < 0,001$)). Por cada punto de aumento en el ELC, la probabilidad de ser clasificado como TEA en el ADOS-2 disminuyó un 6,4 %. Por lo tanto, el estado general del desarrollo parece ser un importante factor independiente que contribuye al riesgo de TEA identificado en el ADOS-2 a los 24 meses y

Es probable que afecte de forma secundaria a los marcadores de TEA identificados en el AOSI a los 12 meses de edad en niños con CET.

Puntuación total de AOSI para predecir las puntuaciones de corte del ADI-R

Al superar los puntos de corte del ADI-R, los niños del grupo con TEA obtuvieron puntuaciones totales del AOSI significativamente mayores que los del grupo sin TEA. Las áreas con mayor significancia incluyeron anomalías en la interacción social recíproca y en la comunicación ($p < 0,001$).

Las conductas restrictivas, repetitivas y estereotipadas también fueron significativas ($p=0,038$), así como la anormalidad del desarrollo evidente a los 36 meses o antes ($p=0,005$).

Elementos individuales del AOSI que predicen el TEA en el ADOS-2

Varios ítems individuales del AOSI a los 12 meses mostraron valores significativamente elevados en los niños del grupo con TEA a los 24 meses (véase la Tabla 2). Se observaron señales de alerta relacionadas con la comunicación social (imitación de acciones, sonrisa social recíproca, interés social, mirada coordinada, interés compartido y nivel de atención) y las conductas motoras (control motor y conducta).

El AOSI pudo predecir un mayor nivel de preocupación tanto en evaluaciones objetivas (p. ej., ADOS-2) como en medidas parentales (p. ej., ADI-R). También observamos las preocupaciones sobre el desarrollo infantil reportadas por los padres en cada visita clínica. De los 79 individuos, se reportó preocupación sobre el desarrollo en 18 (22.8%) en el momento de la inscripción (entre 0 y 12 meses), y 13 de 18 (72%) fueron clasificados posteriormente como TEA en el ADOS-2 a los 24 meses de edad. Por el contrario, de los 62 niños en los que no se reportó preocupación, 23 (37%) aún fueron finalmente clasificados como TEA en el ADOS-2. La edad media de preocupación en el grupo de TEA fue de 5 meses (± 2 meses) frente a 6.4 meses (± 3.5 meses) para aquellos que expresaron preocupación pero no desarrollaron TEA. El número de preocupaciones sobre el desarrollo reportadas por ambos grupos aumentó en las visitas posteriores (el total acumulado de todas las visitas fue de 135 de 421, lo que equivale a una preocupación general del 32 %), aunque es probable que esto esté sesgado, ya que en muchos casos se pudo haber notificado a los familiares si su hijo presentaba retrasos. También se espera que el nivel de preocupación aumente con la edad.

DISCUSIÓN

Las dificultades cognitivas y conductuales afectan a la mayoría de las personas con CET en diversos grados. Estas dificultades se conocen colectivamente como Trastornos Neuropsiquiátricos Asociados a la CET (TAND), término acuñado por el Panel de Neuropsiquiatría en la Conferencia de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012 para ayudar a reconocer las complejas manifestaciones cognitivas y conductuales de la CET y generar directrices de detección²². Aproximadamente el 50 % de las personas con CET presentan TEA, lo que contribuye aún más a los desafíos cognitivos y conductuales ya observados en esta población.

Existe un gran interés en aprender más sobre el desarrollo del TEA en niños con CET en sus etapas más tempranas. El grupo de estudio TACERN se creó para identificar biomarcadores del TEA mediante imágenes detalladas, electroencefalogramas y evaluaciones del desarrollo, de modo que se pudieran implementar intervenciones y tratamientos tempranos que pudieran alterar el desarrollo de los síntomas del TEA durante las fases críticas del desarrollo.

Nuestros resultados indican que el AOSI es útil para determinar qué individuos cumplirán los criterios de TEA en la ADOS-2. La puntuación total media del AOSI para los niños que posteriormente...

El porcentaje de personas que cumplían los criterios de TEA en la prueba ADOS-2 fue significativamente mayor que el del grupo sin TEA. Si bien el rango de puntuaciones totales del AOSI fue amplio para ambos grupos, las puntuaciones se agruparon, lo que indica que los grupos eran diferentes y que el uso de una puntuación de corte específica podría ayudar a determinar el riesgo. En nuestro caso, observamos que 13 nos proporcionó una especificidad relativamente alta del 88,6 %. En nuestra población, que ya presenta un alto riesgo de dificultades del desarrollo neurológico (y, por lo tanto, una sensibilidad ya elevada), la especificidad nos proporcionaría un mejor indicador del riesgo de TEA. Nuestro estudio es el primero en evaluar una puntuación de corte para utilizar el AOSI clínicamente. El único otro estudio que analizó específicamente las puntuaciones del AOSI fue el de Zwaigenbaum et al., quienes hallaron que los niños que presentaban 7 o más marcadores de riesgo positivos en el AOSI a los 12 meses tenían mayor probabilidad de cumplir los criterios de TEA mediante el ADOS a los 24 meses²³. Alcanzar las puntuaciones de corte en 7 de los 18 marcadores proporcionó una sensibilidad y una especificidad del 84 % y el 98 %, respectivamente, cuando el AOSI se administró a los 12 meses de edad.

Similar al enfoque de diagnóstico de Gammer ^{herramienta} intentando utilizar el AOSI para predecir el TEA. utilizando la ADOS en bebés de alto riesgo⁹, Encontramos el AOSI más útil para Diferenciar a quienes tienen menos probabilidad de presentar TEA a los 24 meses. Una puntuación total más alta del AOSI también aumentó el riesgo individual de TEA, aunque este tamaño del efecto fue mucho más modesto. Al igual que en su estudio, los rangos intercuantiles de ambos grupos se superponen, lo que indica que existe un fenotipo autista amplio en nuestra cohorte de TSC, a pesar del diagnóstico genético unificado. Sospechamos que la variabilidad individual se debe, al menos en parte, a la coexistencia de trastornos del desarrollo a los 12 meses que provocan puntuaciones más altas en el AOSI, aunque no sean directamente atribuibles al TEA. También observamos que, al considerar el desarrollo general, las diferencias observadas en el AOSI no fueron tan significativas. Si bien el ADOS combinado con el ADI-R es actualmente el estándar de oro para el diagnóstico del TEA cuando se combina con la evaluación clínica experta, esto resalta la importancia continua de este último, especialmente cuando los retrasos en el desarrollo son muy prevalentes, como en el TSC, donde los retrasos pueden contribuir indirectamente a puntuaciones más altas en el AOSI y/o el ADOS. La experiencia clínica también puede ser importante para diferenciar entre trastornos del lenguaje social y trastornos cognitivos del lenguaje, lo cual a los 12 meses con el AOSI es difícil, pero se logra más fácilmente con el ADOS-2 a los 24 meses y más. Además, los hallazgos de múltiples estudios sobre hermanos lactantes de alto riesgo indican la necesidad de realizar un seguimiento en múltiples momentos para tener en cuenta las trayectorias de desarrollo altamente variables. Lo mismo parece ser cierto para el TSC.

Un estudio previo de hermanos con TEA mostró que múltiples ítems individuales en el AOSI diferenciaban grupos de alto riesgo de bajo riesgo a los 6 y 18 meses⁸. Otro estudio anterior demostró que varios ítems en el AOSI indicaban un mayor riesgo de cumplir con la clasificación de TEA en el ADOS a los 24 meses²³. De manera similar a estas poblaciones con TEA no sindrómico, nuestros datos indican que múltiples ítems individuales en el AOSI predicen la clasificación posterior de TEA en el ADOS-2 a los 24 meses, incluyendo la orientación al nombre, imitación de acción, respuesta anticipatoria, sonrisa social, coordinación de la mirada y la acción, interés social, control motor y comportamiento, compromiso de atención e interés compartido. Jeste et al. también informaron anomalías en el seguimiento visual, desapego de atención y respuestas anticipatorias a los 6 meses de edad y banderas rojas adicionales en las áreas de contacto visual, orientación al nombre y control motor y comportamiento en niños pequeños con TEA en el entorno de TSC¹³.

Es importante destacar que la tasa de TEA en nuestra cohorte fue del 40-50%, sin diferencias de sexo, en comparación con una proporción de 4:1 de hombres y mujeres en la población con TEA idiopático. Esta distribución equitativa por género también se ha reportado en estudios previos que evaluaron la prevalencia de TEA en TSC^{24,25}.

La mayoría de nuestros niños a los 24 meses recibieron el Módulo para niños pequeños del ADOS-2, que se administró independientemente del nivel de desarrollo (los criterios de administración incluyen entre 12 y 30 meses de edad con una edad mental no verbal de al menos 12 meses y caminar de forma independiente).

A medida que TACERN continúa evaluando a estos niños al cumplir 36 meses, esperamos poder determinar si la relación entre el AOSI y el diagnóstico posterior de TEA continúa presente mediante el ADOS-2. Sin embargo, si esto no es así, esto podría sugerir que el fenotipo de TEA en TSC es mucho más dinámico de lo que se creía anteriormente, con condiciones comórbidas como el grado de control de las convulsiones o la exposición a tratamientos específicos (moleculares e intervencionistas) que impactan los resultados a largo plazo. Es posible que tanto el AOSI como el Módulo para Niños Pequeños del ADOS-2 estén abordando un espectro más amplio de preocupaciones relacionadas con el TEA que podrían aclararse mejor a los 36 meses. Un objetivo principal de futuros análisis incluye la comparación de la clasificación ADOS-2 con el diagnóstico clínico de TEA y la evaluación del impacto de las condiciones coexistentes y las terapias y tratamientos intervencionistas.

La epilepsia es una condición coexistente que se ha demostrado que está asociada con malos resultados del desarrollo neurológico en TSC, incluyendo malos resultados cognitivos y conductuales, así como un mayor riesgo de desarrollar TEA^{12,26–34}. Recientemente publicamos un estudio de la cohorte TACERN que evaluó específicamente la relación temporal entre las convulsiones y el desarrollo temprano³⁵. Se observaron convulsiones en aproximadamente el 73% de los niños, y la mayoría de los niños desarrollaron convulsiones antes de los 12 meses de edad (edad promedio de inicio de las convulsiones $5,6 \pm 3,9$ meses). Pudimos demostrar que el inicio más temprano de las convulsiones, particularmente antes de los 12 meses de edad, junto con una mayor frecuencia de convulsiones, afectó negativamente los resultados del desarrollo. Este efecto no solo fue inmediato, sino que persistió hasta los 24 meses de edad. También se observó que los niños con inicio temprano de convulsiones antes de los 12 meses de edad exhibían mayores conductas de riesgo de autismo en el AOSI administrado a los 12 meses ($p < 0,001$), así como puntuaciones elevadas en el ADOS-2 a los 24 meses ($p < 0,01$). Además, los niños con antecedentes de convulsiones tenían mayor probabilidad de alcanzar las puntuaciones de corte para anomalías en la comunicación asociadas con el TEA ($p = 0,03$) en el ADI-R en comparación con los niños sin convulsiones. Por lo tanto, se sospechó que el diagnóstico de TEA y las conductas asociadas con el TEA demostradas por el ADOS-2 y el ADI-R a los 24 meses y predichas por el AOSI a los 12 meses observadas en el estudio actual están influenciadas en gran medida por el funcionamiento general del desarrollo y la epilepsia comórbida.

El uso del AOSI como herramienta clínica, combinado con la evaluación de un profesional clínico experto, puede ayudar a los profesionales a identificar mejor a qué niños deben monitorearse con mayor atención. También podría ser un medio eficaz para identificar a los individuos en edades tempranas con mayor potencial de beneficiarse de tratamientos e intervenciones tempranas dirigidas a prevenir o mejorar la gravedad del TEA. Por ejemplo, un estudio previo con el inhibidor de mTOR everolimus para tratar la epilepsia en pacientes con esclerosis tuberosa (TSC) identificó mejoras en múltiples áreas del comportamiento³⁶, al igual que un estudio piloto con tratamiento preventivo temprano con vigabatrina³⁷.

CONCLUSIONES

Las trayectorias de desarrollo en niños con TEA son complejas y muy variables, lo que representa un obstáculo importante para identificar a los bebés en riesgo y desarrollar tratamientos eficaces para prevenir o modificar la progresión. Los síndromes monogénicos con una alta prevalencia de trastornos del neurodesarrollo, como la CET, nos brindan oportunidades únicas para investigar la biología subyacente e identificar posibles tratamientos para el TEA, al proporcionar poblaciones altamente enriquecidas en las que se pueden identificar y medir los síntomas del TEA antes de realizar el diagnóstico formal. Sin embargo, la evaluación de herramientas existentes, como el AOSI, y el desarrollo continuo de nuevos enfoques de evaluación con mayor sensibilidad y especificidad son esenciales para lograr este progreso, no solo para la CET, sino también para el amplio espectro de causas del TEA, incluido el TEA idiopático.

Expresiones de gratitud

Esta investigación fue financiada por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS) de los NIH (U01-NS082320, P20-NS080199), la Alianza para la Esclerosis Tuberosa y el Consorcio de Sinaptopatías del Desarrollo (U54NS092090), que forma parte de la Red de Investigación Clínica de Enfermedades Raras (RDCRN) del NCATS. La RDCRN es una iniciativa de la Oficina de Investigación de Enfermedades Raras (ORDR) del Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Traslacionales (NCATS), financiada mediante la colaboración entre el NCATS, el Instituto Nacional de Salud Mental, el NINDS y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD). El estudio utilizó instalaciones y recursos de investigación clínica financiados por la subvención del NCATS de los Institutos Nacionales de Salud (UL1-TR000077 y UL1-TR000124).

Referencias

- Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, et al. Prevalencia y características del trastorno del espectro autista entre niños de 8 años - Red de monitoreo del autismo y discapacidades del desarrollo, 11 sitios, Estados Unidos, 2012. Informe semanal de morbilidad y mortalidad. Resúmenes de vigilancia (Washington, DC: 2002). 2016; 65(3):1–23.
- De Giacomo A, Fombonne E. Reconocimiento parental de anomalías del desarrollo en el autismo. *Psiquiatría infantil y adolescente europea*. 1998; 7(3):131–136. [PubMed: 9826299]
- Ozonoff S, Young GS, Steinfeld MB, et al. ¿Qué tan temprano predicen las preocupaciones de los padres el diagnóstico posterior de autismo? *Revista de pediatría del desarrollo y del comportamiento: JDBP*. 2009; 30(5):367–375. [PubMed: 19827218]
- Richards M, Mossey J, Robins DL. Preocupaciones de los padres en relación con el desarrollo de sus hijos y el diagnóstico posterior del trastorno del espectro autista. *Revista de pediatría del desarrollo y del comportamiento: JDBP*. 2016; 37(7):532–540. [PubMed: 27541581]
- Dale PS, Bates E, Reznick JS, Morisset C. La validez de un instrumento de informe de los padres sobre el desarrollo infantil. *Lenguaje a los veinte meses. Revista del lenguaje infantil*. 1989; 16(2):239–249. [PubMed: 2760125]
- Pulsifer MB, Hoon AH, Palmer FB, Gopalan R, Capute AJ. Estimaciones maternas de la edad de desarrollo en niños preescolares. *Revista de Pediatría*. 1994; 125(1):S18–24. [PubMed: 7517445]
- Bryson SE, Zwaigenbaum L, McDermott C, Rombough V, Brian J. Escala de Observación del Autismo para Bebés: desarrollo de la escala y datos de fiabilidad. *J Autism Dev Disord*. 2008; 38(4):731–738. [PubMed: 17874180]
- Brian J, Bryson SE, Garon N, et al. Evaluación clínica del autismo en niños de 18 meses de alto riesgo. *Autismo*. 2008; 12(5):433–456. [PubMed: 18805941]
- Gammer I, Bedford R, Elsabbagh M, et al. Marcadores conductuales del autismo en la infancia: puntuaciones en la Escala de Observación del Autismo para Bebés en un estudio prospectivo de hermanos en riesgo. *Desarrollo del comportamiento infantil*. 2015; 38:107–115. [PubMed: 25656952]
- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiología de la esclerosis tuberosa. *Anales de la Universidad de Nueva York. Academia de Ciencias*. 1991; 615:125–127. [PubMed: 2039137]

11. Humphrey A, Williams J, Pinto E, Bolton PF. Estudio longitudinal prospectivo del desarrollo cognitivo temprano en la esclerosis tuberosa: un estudio clínico. *Psiquiatría infantil y adolescente europea*. 2004; 13(3):159–165. [PubMed: 15254843]
12. Jeste S, Sahin M, Bolton P, Ploubidis G, Humphrey A. Caracterización del autismo en niños pequeños con complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol*. 2008; 23(5):520–525. [PubMed: 18160549]
13. Jeste SS, Wu JY, Senturk D, et al. Trayectorias tempranas del desarrollo asociadas con TEA en bebés con complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2014; 83(2):160–168. [PubMed: 24920850]
14. van Eeghen AM, Chu-Shore CJ, Pulsifer MB, Camposano SE, Thiele EA. Desarrollo cognitivo y adaptativo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: una investigación longitudinal retrospectiva. *Epilepsia y comportamiento: E&B*. 2012; 23(1):10–15.
15. Jeste SS, Varcin KJ, Hellemann GS, et al. Perfiles sintomáticos del trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2016; 87(8):766–772. [PubMed: 27440144]
16. Northrup H, Krueger DA. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la conferencia internacional de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Neurología pediátrica*. 2013; 49(4):243–254. [PubMed: 24053982]
17. Lord C, Risi S, Lambrecht L, et al. El programa genérico de observación diagnóstica del autismo: una medida estándar de los déficits sociales y de comunicación asociados con el espectro autista. *J Autism Dev Disord*. 2000; 30(3):205–223. [PubMed: 11055457]
18. Luyster R, Gotham K, Guthrie W, et al. El módulo para niños pequeños del Programa de Observación Diagnóstica del Autismo: un nuevo módulo de una medida diagnóstica estandarizada para los trastornos del espectro autista. *J Autism Dev Disord*. 2009; 39(9):1305–1320. [PubMed: 19415479]
19. Guthrie W, Swineford LB, Nottke C, Wetherby AM. Diagnóstico temprano del trastorno del espectro autista: estabilidad y cambio en el diagnóstico clínico y la presentación de los síntomas. *Revista de psicología infantil, psiquiatría y disciplinas afines*. 2013; 54(5):582–590.
20. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Entrevista de diagnóstico de autismo revisada: una versión revisada de una Entrevista diagnóstica para cuidadores de personas con posibles trastornos generalizados del desarrollo. *J Autism Dev Disord*. 1994; 24(5):659–685. [PubMed: 7814313]
21. Mullen, E. Mullen, Escalas de Aprendizaje Temprano. Circle Pines, MN: Servicio Americano de Orientación; 1995. 22. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Trastornos Neuropsiquiátricos Asociados a la Esclerosis Tuberosa (TAND) y la Lista de Verificación TAND. *Neurología Pediátrica*. 2015; 52(1):25–35. [PubMed: 25532776]
23. Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Manifestaciones conductuales del autismo en el primer año de vida. *Revista internacional de neurociencia del desarrollo: revista oficial de la Sociedad Internacional de Neurociencia del Desarrollo*. 2005; 23(2–3):143–152. [PubMed: 15749241]
24. Vignoli A, La Briola F, Peron A, et al. Trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa: Búsqueda de marcadores de riesgo. *Revista Orphanet de enfermedades raras*. 2015; 10:154. [PubMed: 26631248]
25. Curatolo P, Porfirio MC, Manzi B, Seri S. Autismo en la esclerosis tuberosa. *Revista Europea de Neurología Pediátrica*. 2004; 8(6):327–332. [PubMed: 15542389]
26. Bolton PF. Correlatos neuroepilépticos de la sintomatología autista en la esclerosis tuberosa. *Retraso mental. Dev Disabil Res Rev*. 2004; 10(2):126–131. [PubMed: 15362169]
27. Bolton PF, Clifford M, Tye C, et al. Habilidades intelectuales en el complejo de esclerosis tuberosa: factores de riesgo y correlatos del Estudio de Esclerosis Tuberosa 2000. *Psychological Medicine*. 2015; 45(11): 2321–2331. [PubMed: 25827976]
28. Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, Vigeveno F, Curatolo P. Resultados neurológicos a largo plazo en niños con epilepsia de inicio temprano asociada a esclerosis tuberosa. *Epilepsia y comportamiento*. 2011; 22(4):735–739. [PubMed: 22142783]
29. Curatolo P, Aronica E, Jansen A, et al. Encefalopatía epiléptica de inicio temprano o genéticamente ¿Encefalopatía determinada con epilepsia de inicio temprano? Lecciones aprendidas de la CET. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(2):203–211. [PubMed: 26758984]
30. Jansen FE, Vincken KL, Algra A, et al. El deterioro cognitivo en el complejo de esclerosis tuberosa es una afección multifactorial. *Neurología*. 2008; 70(12):916–923. [PubMed: 18032744]

31. Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identificación de factores de riesgo para trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2011; 76(11): 981–987. [PubMed: 21403110]
32. Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsia en la CET: una etiología certera no implica un pronóstico certero. *Epilepsia*. 2013; 54(12):2134–2142. [PubMed: 24304436]
33. Humphrey A, MacLean C, Ploubidis GB, et al. Desarrollo intelectual antes y después de la aparición de espasmos infantiles: un estudio longitudinal prospectivo controlado en esclerosis tuberosa. *Epilepsia*. 2014; 55(1):108–116. [PubMed: 24417555]
34. Bolton PF, Park RJ, Higgins JNP, Griffiths PD, Pickles A. Determinantes neuroepilépticos de los trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Brain*. 2002; 125(6):1247–1255. [PubMed: 12023313]
35. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. Influencia de las convulsiones en el desarrollo temprano en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia y comportamiento: E&B*. 2017; 70(Pt A):245–252.
36. Krueger DA, Wilfong AA, Talley CM, et al. Tratamiento a largo plazo de la epilepsia con everolimus en la esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2016; 87(23):2408–2415. [PubMed: 27815402]
37. Józwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, et al. Tratamiento antiepiléptico antes de la aparición de Las convulsiones reducen la gravedad de la epilepsia y el riesgo de retraso mental en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa. *Revista Europea de Neurología Pediátrica*. 2011; 15(5):424–431. [PubMed: 21507691]

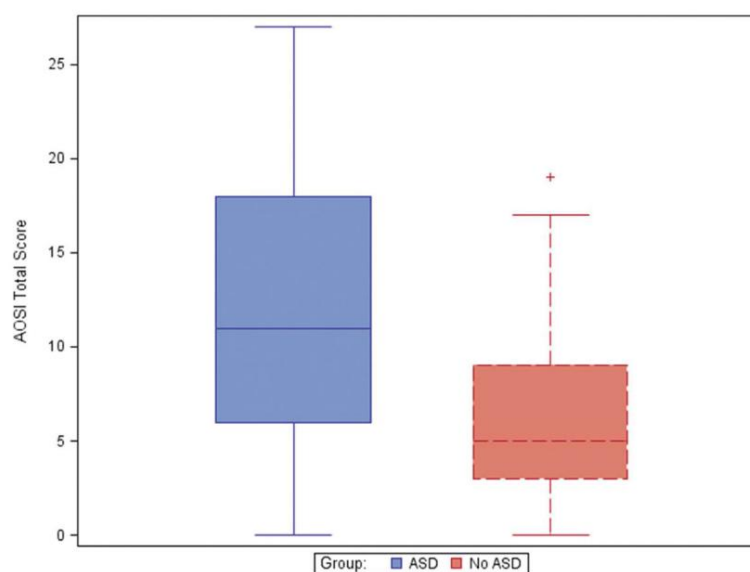


FIGURA 1.
Distribución normal de las puntuaciones totales del AOSI en niños con y sin TEA según
Clasificación ADOS-2.

TABLA 1

Sensibilidad y especificidad de la puntuación total AOSI para predecir el TEA mediante el ADOS-2

Puntuación total AOSI	Sensibilidad (IC del 95 %)	Especificidad (IC del 95 %)
8	66,7 (48,2 – 82,0)	70,5 (54,8 – 83,2)
9	66,7 (48,2 – 82,0)	72,7 (57,2 – 85,0)
10	57,6 (39,2 – 74,5)	77,3 (62,2 – 88,5)
11	51,5 (33,5 – 69,2)	81,8 (67,3 – 91,8)
12	48,5 (30,8 – 66,5)	81,8 (67,3 – 91,8)
13	39,4 (22,9 – 57,9)	88,6 (75,4 – 96,2)
14	36,4 (20,4 – 54,9)	90,9 (78,3 – 97,5)

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

TABLA 2
Elementos individuales de la AOSI en relación con la clasificación del TEA en la ADOS-2

Artículos individuales de AOSI	Clasificación ADOS-2
Seguimiento visual	1.0
Desconexión de la atención	0,15
Se orienta al nombre	0.03 *
Respuesta diferencial a la emoción facial	0.050
Imitación de acción	0.02 *
Respuestas anticipatorias	0.03 *
Balbuceo social	0.10
Contacto visual	0.10
Sonrisa social recíproca	0.01 *
Coordinación de la mirada y la acción	0.04 *
Reactividad	0,18
Interés social y afecto compartido	0.02 *
Transiciones	1.0
Control motor y comportamiento	<0,001 *
Conductas motoras atípicas	0,76
Conductas sensoriales atípicas	1.0
Compromiso de atención	0.02 *
Insistencia en tener o jugar con determinados objetos 1.0	
Compartir intereses	0.01 *

*
p<0,05