

Un autismo, varios autismos. Variabilidad fenotípica en los trastornos del espectro autista

Amaia Hervás

Introducción. Los trastornos del espectro autista comprenden un grupo heterogéneo de trastornos que se inician en los primeros meses de la vida y que siguen una evolución crónica. Su origen es biológico, con factores etiológicos complejos que implican diferentes mecanismos genéticos, epigenéticos y ambientales, que interactúan.

Objetivo. Revisar los principales factores que varían la presentación del autismo considerando la evidencia científica actual.

Desarrollo. Aspectos relacionados con el desarrollo de síntomas, el sexo, la comorbilidad, la edad y la etiología determinan la variabilidad en la presentación clínica de los trastornos del espectro autista.

Conclusiones. El autismo es altamente heterogéneo y se relaciona fenotípicamente, en parte, con una gran heterogeneidad etiológica, que comienza a descifrarse, pero que todavía permanece desconocida en gran parte. La investigación etiológica, especialmente en el área de la genética, permitirá identificar diferentes subgrupos homogéneos con sus correspondientes fenotipos y abrir la posibilidad de alternativas terapéuticas futuras.

Palabras clave. Autismo. Diagnóstico. Endofenotipo. Etiología. Trastorno autista. Trastorno del espectro autista.

Introducción

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de trastornos del neurodesarrollo de origen neurobiológico que presentan afectación en la esfera de la comunicación social y de los comportamientos e intereses. Es frecuente, con una prevalencia de uno de cada 68 niños, dura toda la vida y afecta cuatro veces más a los niños que a las niñas. En un tercio de los casos se asocia al cuadro clínico la presencia de discapacidad intelectual, que afecta de manera determinante a la adaptación funcional. Los restantes dos tercios, con capacidad intelectual dentro de la normalidad sin ayuda, presentarán un alto grado de dependencia. Factores genéticos, epigenéticos y ambientales se han implicado en su etiología. No existen tratamientos farmacológicos efectivos para los síntomas nucleares del autismo, y el tratamiento intensivo precoz conductual es el tratamiento de elección. Las personas con TEA necesitan tratamiento psicosocial a lo largo de la vida. En este artículo se presentan los factores relacionados con la gran diversidad fenotípica del autismo.

Heterogeneidad en el autismo: síntomas nucleares

Existen diferencias en los síntomas que podríamos llamar nucleares en el diagnóstico del autismo. El *Ma-*

nual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5), ha modificado considerablemente tanto la terminología como los criterios exigidos para la clasificación comparado con clasificaciones previas (DSM-IV-TR). Los criterios diagnósticos de TEA en el DSM-5 son más estrictos, en especial en el área de conductas repetitivas, y se han reducido a dos dimensiones de síntomas: comunicación social e intereses restringidos, y comportamientos repetitivos. No todas las personas que reciben un diagnóstico de TEA presentan los mismos síntomas, y pueden existir diferencias [1].

Iniciación y respuesta social

Varía desde ausencia de iniciación social manifestada por no hablar o interactuar con otras personas hasta un exceso de iniciación social, siendo desinhibidos en el contacto con personas desconocidas. En éste caso podríamos decir que la iniciación social es inadecuada por exceso más que por defecto. La reciprocidad social estará afectada en mayor o menor grado, ya que, por las dificultades de entender las intenciones o emociones de las otras personas, les cuesta adaptarse de una manera flexible a las necesidades interactivas para que una comunicación fluya adecuadamente. Las personas con TEA tienen dificultades en la comunicación e integración de la comunicación verbal y no verbal. Podríamos decir que en los que tienen una marcada afec-

Psiquiatría Infantil y Juvenil. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa, Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. Amaia Hervás Zúñiga. Psiquiatría Infantil y Juvenil. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Pl. Doctor Robert, 5. E-08221 Terrassa (Barcelona).

E-mail:

32989ahz@comb.cat

Declaración de intereses:

La autora ha recibido apoyo financiero por conferencias y advisory boards de Shire.

Aceptado tras revisión externa:

03.02.16.

Cómo citar este artículo:

Hervás A. Un autismo, varios autismos. Variabilidad fenotípica en los trastornos del espectro autista. Rev Neurol 2016; 62 (Supl 1): S9-14.

© 2016 Revista de Neurología

tación no verbal, no utilizan gestos en su comunicación, no cambian su expresión facial o no integran el contacto ocular como manera comunicativa, los déficits relacionados con el autismo suelen ser más visibles. Por el contrario, en los que tienen más preservada la expresión facial y los gestos comunicativos, aunque les cueste de alguna manera la integración gestual y visual, las dificultades relacionadas con el autismo suelen ser menos visibles y podríamos decir más sutiles. Las dificultades comunes a todas las personas con TEA son las dificultades en el uso pragmático de la comunicación [2]. La expresión verbal puede estar afectada de manera determinante en algunas personas con TEA, pero en otras no. Por ello, en el DSM-5 no es nunca más un criterio diagnóstico de TEA, sino una característica asociada. Una de las características cognitivas identificables en algunas personas con TEA es la discrepancia entre la capacidad intelectual verbal y no verbal. Observamos niños o adultos que no han desarrollado palabras comunicativas pero que, por el contrario, son excelentes en sus habilidades visuo-espaciales. Resulta esencial, particularmente en estos casos, la estimación válida de la capacidad intelectual no verbal, que dará una valoración de las expectativas de aprendizaje del niño.

Intereses restringidos y conductas repetitivas

El DSM-5 ha incrementado el número de estas conductas necesarias para el diagnóstico, que pueden ocurrir en cualquier momento de la vida. Puede incluir la inflexibilidad del pensamiento o conducta, causa frecuente de irritabilidad o problemas de conducta ante las negativas o demandas del adulto. Los rituales autistas, sean verbales o conductuales, pueden provocar interferencia significativa en las vidas tanto de las personas con autismo como de sus familias, y frecuentemente tienen un contenido de repetición o simetría. El ritual es un paso más dentro del pensamiento y conducta rígida. El ritual autista determina, por ejemplo, un orden o número de veces que tiene que realizar una acción no precipitado por ningún pensamiento ansioso, pero que provoca malestar si no se les permite llevar a cabo su ritual. Las estereotipias motoras y verbales ocurren con frecuencia en el autismo, asociadas a estados diversos emocionales, tanto positivos como negativos. Los intereses restringidos, entendidos como los intereses intensos y no funcionales de cualidad repetitiva y no social, pueden pasar desapercibidos en los que son más funcionales, como es el caso de las personas con TEA de alto funcionamiento (capacidad intelectual dentro de la normali-

dad). Las alteraciones sensoriales, que, por primera vez en el DSM-5, son síntomas esenciales diagnósticos, son causa de importante malestar. Se incluyen bajos umbrales sensoriales auditivos, visuales, táctiles u olfativos, en los que, por ejemplo, la luminosidad o el ruido de fondo provocan malestar, y también la poca tolerancia a determinados estímulos sensoriales específicos, o, por el contrario, una marcada disminución sensorial para diferentes sensaciones, como dolor, calor, hambre, etc., que pueden llegar a ser un riesgo para la vida [3].

Heterogeneidad en el autismo: factores relacionados con la edad

Inicio de signos de autismo

Las entrevistas diagnósticas recomendadas en investigación y práctica clínica, como la entrevista diagnóstica para el autismo (*Autism Diagnostic Observational Schedule 2*), utilizan la categoría diagnóstica de autismo o espectro autista a partir de los 30 meses, y previamente a esta edad utiliza categorías de preocupación de síntomas de autismo [4]. Los síntomas de autismo van desarrollándose progresivamente y, al menos en algunos casos, aparecen como signos precoces en los primeros meses de la vida. Posiblemente el primer signo que se ha identificado en hermanos de niños con autismo que posteriormente desarrollan autismo sea la disminución del contacto ocular que aparece entre los 2 y los 6 meses [5]. Otros signos precoces hacia los 6 meses de vida son la disminución de la sonrisa social y la vocalización hacia las personas que incrementan hacia los objetos. También en esta edad pueden aparecer síntomas sensoriales o alteraciones más inespecíficas, como las alteraciones motoras. Posteriormente, sobre los 15 meses es cuando los síntomas más nucleares y claros del autismo en la sociabilidad y comunicación comienzan a ser evidentes [6]. La presencia de conductas repetitivas puede comenzar incluso más tarde de los 24 meses. Por ello no es infrecuente que diagnósticos iniciales de trastornos de la comunicación en los primeros 2-3 años de vida, al aparecer posteriormente conductas repetitivas, cambien a un diagnóstico de autismo. El estudio del Baby Siblings Research Consortium encontró en hermanos de niños con autismo que el 63% de los niños diagnosticados a los 36 meses no lo fueron a los 18 meses, y el 41% no lo fueron a los 24 meses [7].

No todos los casos de autismo tienen un comienzo insidioso. Un 25-30% de los padres describe un

desarrollo evolutivo dentro de la normalidad en el primer año o 18 meses de vida, y es posteriormente cuando existe una regresión en el interés y comunicación social como primeros signos evidentes de autismo. La causa de esta regresión temprana no está clara y en muchas ocasiones todas las pruebas médicas resultan dentro de la normalidad. Este inicio regresivo del autismo se ha asociado incluso con los que desarrollan el lenguaje más tempranamente, y no está claro si la evolución es peor si el inicio sintomático cursa con regresión [8].

En casos de TEA de alto funcionamiento con desarrollo del lenguaje dentro de la normalidad, los síntomas de autismo pueden pasar desapercibidos al adaptarse el niño al adulto y porque sus intereses-conductas repetitivas pueden ser más funcionales que otros niños con TEA con menor capacidad intelectual. Es dentro del ámbito escolar o incluso más tarde, en el inicio de la adolescencia, cuando es evidente el diagnóstico de TEA y las dificultades asociadas.

Autismo en edad preescolar

En el autismo asociado a discapacidad cognitiva, en la edad preescolar se evidencian alteraciones propias de la discapacidad intelectual, como el retraso psicomotor, la poca curiosidad por su entorno, la escasa funcionalidad en el juego y, en general, los déficits generalizados en las diferentes áreas del desarrollo y en la adaptación funcional. A ello se asocian los síntomas propios del autismo, que no suelen estar presentes en los niños con discapacidad intelectual sin autismo.

En los primeros años de la vida, las conductas repetitivas, la rigidez conductual y la cognitiva pueden ocasionar graves problemas de conducta e irritabilidad ante cambios inesperados, lenguaje incomprendido o situaciones sociales a las que el niño no sabe adaptarse o pedir ayuda. Sería recomendable que todos los niños con TEA accedieran al colegio con un dictamen de sus necesidades sociales, educativas y conductuales con el que pudieran obtener la ayuda necesaria e individualizada para su efectiva incorporación en un ambiente escolar ordinario.

Autismo en edad escolar

En la edad escolar, a las dificultades de incorporarse en el juego en grupo se añaden los problemas de coordinación y psicomotricidad que interfieren en los juegos físicos y deportes, lo que agrava el desarrollo de amistades y el juego con otros niños. Sería recomendable que el patio en los colegios fuera un es-

pacio de aprendizaje social, con diversidad en los juegos, que ayude a los niños con TEA en su proceso de socialización. En la edad de escolarización primaria, independiente de la capacidad intelectual, aparecen las dificultades de aprendizaje que suelen estar asociadas a niños con TEA, como las dificultades expresivas de lenguaje, de comprensión de lenguaje, en especial el lenguaje inducido, el lenguaje no contextualizado y el lenguaje abstracto. Alrededor de un 40% tiene hiperactividad, impulsividad o dificultades atencionales asociadas. Problemas de psicomotricidad fina son frecuentes en niños con TEA e interfieren en el aprendizaje escrito y las actividades gráficas. Dislexia y dificultades en asignaturas con contenido abstracto, como las matemáticas, suelen estar presentes. Algunas de estas dificultades de aprendizaje pueden pasar desapercibidas o ser mal comprendidas por el profesorado, al existir áreas de habilidades cognitivas superiores en cálculo, memoria inmediata, habilidades visuoespaciales, etc., frecuentemente presentes en estos niños.

Autismo en edad adolescente

En general, la sintomatología de autismo mejora con la edad, en especial en la adolescencia y la edad adulta, pero por el contrario las necesidades sociales requeridas relacionadas con la edad aumentan drásticamente. Las relaciones entre adolescentes son complejas tanto con personas del mismo sexo como del sexo opuesto, y participar en conversaciones en grupo es prácticamente imposible para un adolescente con autismo. Las dificultades en su autonomía, higiene, autocuidado y desarrollo psicoafectivo pueden proporcionarles dificultades de relación con sus compañeros. A esto se suman las demandas de aprendizaje cada vez mayores, y necesitan adaptaciones curriculares o dispositivos escolares individualizados que les permitan desarrollar su enseñanza obligatoria, de formación profesional y, en algunos casos de TEA de alto funcionamiento, universitaria. Es en esta edad, debido a un estrés constante relacionado con la necesidad de adaptación a las demandas de todo tipo a las que ellos no tienen recursos para responder, cuando aparecen comorbilidades emocionales. Adiciones a videojuegos y a todo tipo de actividades con el ordenador son también frecuentes en estas edades, cuando el aislamiento social suele ser la norma.

Autismo en edad adulta

Las personas con TEA y discapacidad intelectual

van a necesitar recursos que les apoyen durante el resto de su vida, planificando cuando sus padres no estén. Recursos de vida independiente, pisos protegidos, centros de día, de formación profesional y recursos protegidos de incorporación a la vida laboral con trabajos especialmente adaptados a esta población considerando sus habilidades cognitivas, preferencias de interés, dificultades sociales y motrices son derechos que la sociedad debe facilitarles. Dispositivos médicos y de salud mental también deberán adaptarse para esta población.

Heterogeneidad en el autismo: factores relacionados con el sexo

Un aspecto poco comprendido y de creciente interés es el menor número de chicas con capacidad intelectual dentro de la normalidad enviadas a servicios para diagnóstico de TEA, con *ratios* de hasta 11 chicos por cada chica. En estudios epidemiológicos poblacionales de TEA de alto funcionamiento existen 3-4 chicos por cada chica, lo que refleja que tener autismo y ser del sexo femenino es un factor de riesgo para no ser enviada a recursos especializados y permanecer sin diagnóstico o con diagnósticos equivocados. En el sexo femenino es la comorbilidad psiquiátrica o la discapacidad intelectual el factor determinante para que sean derivadas a centros especializados para su diagnóstico. En parte, este sesgo de envío a servicios especializados está mediado porque la presentación clínica del autismo en las chicas, en especial con buenas capacidades cognitivas, podría tener una cualidad diferente a la de los varones. El sexo femenino podría estar asociado a un autismo más social e incluso desinhibido, con intereses más sociales, como podría ser en moda, cantantes, etc., y con la presencia de un menor número de conductas repetitivas. Sin embargo, esta excesiva sociabilidad, acompañada de un alto nivel de autonomía, déficits en la empatía y comprensión social, les haría vulnerables a la explotación y abusos de todo tipo. En el autismo asociado a discapacidad intelectual, el sexo femenino no está claro si se asocia a una mayor gravedad en los síntomas de autismo, y la evidencia en este caso es contradictoria. En general, los estudios encuentran menos conductas repetitivas en las chicas, pero, por el contrario, se asocian más frecuentemente a epilepsia y a epilepsia resistente a tratamiento, con un incremento de alteraciones en la neuroimagen cuando son comparadas con chicos con autismo [9].

El autismo en el sexo femenino podría también diferenciarse etiológicamente, ya que se ha asocia-

do con más frecuencia mutaciones genéticas de riesgo de tipo variaciones en el número de copias genéticas, o mutaciones que resultan en una falta de producción o en una proteína alterada esencial en la transmisión neuronal. Por ello es de creciente interés si el sexo femenino podría ser un factor de protección para la expresión clínica del autismo y si las chicas tendrían que poseer una mayor carga genética que los chicos para ser afectadas de TEA. Se ha descrito que las mujeres con más frecuencia son portadoras sanas de mutaciones genéticas de riesgo que los varones [10,11].

Heterogeneidad en el autismo: factores relacionados con la etiología genética

En la etiología del autismo, aunque en parte es desconocida, se sabe que existe una importante influencia genética, pero de gran diversidad. En algunos casos, una alteración en un gen podría ser suficiente para causar autismo, pero en otros casos serían necesarios más de 1.000 genes. Es decir, en estos casos, la presentación clínica puede ser similar, pero la etiología muy variada. Diferentes mecanismos genéticos podrían operar en el autismo asociado a discapacidad intelectual y al género femenino comparado con el autismo de alto funcionamiento. En los primeros casos, mutaciones genéticas poco frecuentes en la población surgen espontáneamente en la persona con autismo o bien son heredadas de un portador sano, más frecuentemente las madres. Por el contrario, en el autismo de alto funcionamiento, más frecuente en los varones, podrían operar mecanismos genéticos diferentes y variaciones genéticas comunes en la población que incluyan un número alto de genes; cientos e incluso miles podrían estar implicados. Variaciones genéticas raras que afecten al desarrollo de proteínas esenciales en la transmisión neuronal podrían estar más asociadas al autismo grave asociado a discapacidad intelectual, epilepsia y otras alteraciones médicas. Variaciones genéticas comunes que incluirían muchos genes con efectos aditivos podrían estar más asociadas a TEA de alto funcionamiento, sin discapacidad intelectual ni grandes comorbilidades médicas, pero podrían tener un incremento de comorbilidades psiquiátricas [11].

Existe un gran desconocimiento sobre los factores no genéticos implicados en el autismo, aunque los estudios de gemelos indican que su papel es relevante. Un incremento de la edad paterna o materna, incluyendo una edad más joven en las madres, se ha implicado en el autismo, en el primer caso cla-

ramente relacionado con un incremento de riesgo de alteraciones cromosómicas. Fármacos, factores hormonales, inmunológicos u otros que alteren el ambiente uterino o el ambiente temprano posnatal se han relacionado con cambios epigenéticos que afectan a la expresión genética [12].

El rompecabezas de la etiología del autismo es muy complejo y difícil de descifrar. Actualmente se realizan estudios de secuenciación genómica que presentan un desafío en la comprensión de los resultados, pero que ayudarán a clasificar los diferentes subgrupos etiológicos en el autismo, a identificar los compuestos alterados y, en el futuro, a desarrollar nuevos tratamientos, al menos preventivos.

Heterogeneidad en el autismo: factores relacionados con la comorbilidad

En los primeros años de vida, uno de los aspectos asociados a una variedad clínica es si existe o no un trastorno en el lenguaje expresivo. El DSM-5 ha excluido del diagnóstico de TEA la existencia de alteraciones expresivas del lenguaje que se diagnostican adicionalmente al cuadro clínico de TEA. Las alteraciones del lenguaje expresivo propias del TEA son diferentes a las de un trastorno expresivo del lenguaje. En el TEA, el lenguaje puede tener una cualidad estereotipada, como las ecolalias demoradas o el uso autoestimulante del lenguaje con sonidos o expresiones placenteras que se repiten. También el lenguaje puede estar descontextualizado o puede tener una cualidad poco social. En un trastorno expresivo del lenguaje, el lenguaje tiene una cualidad normal, con intención social, pero es más infantil que la edad evolutiva o la capacidad intelectual y de menor complejidad gramatical.

Otra comorbilidad frecuentemente asociada al TEA es el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). Ambos trastornos, TEA y TDAH, coexisten con gran frecuencia. En este caso, tanto la sintomatología del TEA como del TDAH es más grave que si existieran independientemente. También es más grave la afectación de la función ejecutiva y, aunque la memoria inmediata en muchos casos puede estar preservada, suele existir una afectación en la memoria de trabajo. Una particularidad de la comorbilidad del TEA y el TDAH es que en un 60% de los casos la respuesta a los estimulantes, tratamiento tradicional del TDAH, es positiva, pero en un 30% la respuesta es negativa, con un incremento de la irritabilidad y la excitabilidad, y con la presencia de un cuadro de activación que hace necesaria la retirada del fármaco. Se podría pensar que

el fenotipo clínico en estos casos existentes con comorbilidad de TEA y TDAH que responden y no responden a estimulantes podría ser semejante, pero diferentes mecanismos psicopatológicos podrían explicar la diferente respuesta al tratamiento. Existe cierta evidencia de que la comorbilidad de TEA y TDAH que no responde positivamente a los estimulantes suele tener una comorbilidad múltiple. Diferentes mecanismos psicopatológicos con alteraciones en la regulación de las emociones podrían dar un cuadro clínico semejante al TDAH que explicaría su respuesta negativa a los estimulantes. Antipsicóticos atípicos o agonistas α -adrenérgicos podrían ser más adecuados en estos casos [13].

Problemas de conducta se asocian frecuentemente a TEA. La rigidez y las dificultades de adaptación a nuevas situaciones e imprevistos se relacionan con desobediencia, irritabilidad y agresividad. En el TEA de alto funcionamiento asemeja un trastorno negativista desafiante, pero el problema radica en un desconocimiento y una falta de comprensión de las normas sociales y el papel propio del adulto más que en el desafío deliberado de las normas sociales y del adulto.

En la adolescencia, la comorbilidad con trastornos de ansiedad y depresivos es la norma más que la excepción. Factores biológicos pueden provocar vulnerabilidad a trastornos emocionales en el autismo [14]. Su evaluación en las personas con TEA presenta gran complejidad. Les cuesta identificar sus sensaciones y emociones internas, por lo que no saben describir lo que sienten o lo malinterpretan. Su disminución en la expresión facial dificulta identificar lo que están sintiendo e incluso su expresión facial puede resultar incongruente con sus emociones. Por esta razón, los métodos estandarizados de evaluación de los trastornos emocionales infradetectan estos trastornos en la población con TEA. Un trastorno depresivo debe sospecharse cuando existe un empeoramiento brusco de la conducta y de los síntomas de TEA, un incremento de ansiedad e irritabilidad con pérdida de los intereses más motivadores. En el autismo de alto funcionamiento, ideaciones de muerte y conductas suicidas pueden estar incrementadas sin llegar a verbalizarlas a los adultos de su entorno.

Las dificultades de entender los estados mentales y las perspectivas de otras personas se relacionan con la presencia de trastornos de ansiedad, específicamente de ansiedad social. Cogniciones ansiosas de evaluación negativa por otras personas se relacionan con un empeoramiento en las relaciones y conductas evitativas sociales. Experiencias negativas previas de victimización por compañeros, tan

frecuentes en este colectivo, también se asocian a ansiedad social e incluso a pensamientos traumáticos recurrentes, lo que les hace evitar personas de la misma edad o lugares en los que ocurrieron las victimizaciones. En ocasiones, cuadros de ansiedad aguda pueden ocurrir ante situaciones vividas como amenazantes, y en las que carecen de estrategias y recursos para buscar ayuda.

Episodios psicóticos transitorios o ideas sobrevaloradas pueden ocurrir dentro del contexto de una deficitaria empatía y comprensión social.

En la edad adulta, en la que el apoyo de los adultos disminuye, puede aparecer consumo de alcohol u otros tóxicos como manera de reducir la ansiedad e incrementar la desinhibición social. Una atención excesiva a determinados aspectos de su cuerpo, como posible explicación de sus dificultades sociales, se asocia a dismorfofobia o problemas alimentarios. En ocasiones, la falta de comprensión del impacto de la edad y el sexo puede hacer que tengan aproximaciones inadecuadas afectivosexuales, con el consecuente rechazo e incluso con la presencia de demandas legales.

Conclusiones

El autismo es altamente heterogéneo y se relaciona fenotípicamente, en parte, con una gran heterogeneidad etiológica que comienza a descifrarse, pero que todavía en gran parte permanece desconocida. La evaluación diagnóstica y el tratamiento deben cubrir todos los aspectos que modifican la presentación clínica. La investigación etiológica, especialmente en el área de la genética, permitirá identificar diferentes subgrupos homogéneos con sus correspondientes fenotipos y abrir la posibilidad de alternativas terapéuticas futuras.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). Washington DC: APA; 2013.
2. Norbury CF. Practitioner review: social (pragmatic) communication disorder conceptualization, evidence and clinical implications. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55: 204-16.
3. Nazeer A, Ghaziuddin M. Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 19-25.
4. Lord C, Luyster RJ, Gotham K. Autism Diagnostic Observation Schedule, second edition (ADOS-2). Torrance, CA: Western Psychological Services; 2012.
5. Jones W, Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature* 2013; 504: 427-31.
6. Sacrey LA, Zwaigenbaum L, Bryson S, Brian J, Smith IM, Roberts W, et al. Can parents' concerns predict autism spectrum disorder? A prospective study of high-risk siblings from 6 to 36 months of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 470-8.
7. Ozonoff S, Young GS, Landa RJ, Brian J, Bryson S, Charman T, et al. Diagnostic stability in young children at risk for autism spectrum disorder: a baby siblings research consortium study. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56: 988-98.
8. Parr JR, Le Couteur A, Baird G, Rutter M, Pickles A, Fombonne E, et al. Early developmental regression in autism spectrum disorder: evidence from an international multiplex sample. *J Autism Dev Disord* 2011; 41: 332-40.
9. Blackmon K, Bluvstein J, MacAllister WS, Avallone J, Misajon J, Hedlund J, et al. Treatment resistant for epilepsy in autism spectrum disorders: increased risk for females. *Autism Res* 2015; Jun 26. [Epub ahead of print].
10. Camacho-García RJ, Hervás A, Toma C, Balmaña N, Cormand B, Martínez-Mir A, et al. Rare variants analysis of neurexin-1 β in autism reveals a novel start codon mutation affecting protein levels at synapses. *Psychiatr Genet* 2013; 23: 262-6.
11. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 551-63.
12. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 443-64.
13. Hervás A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, Van Stralen J, Sreckovic S, et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1861-87.
14. Hervás A, Toma C, Romaris P, Ribasés M, Salgado M, Bayés M, et al. The involvement of serotonin polymorphisms in autistic spectrum symptomatology. *Psychiatr Genet* 2014; 24: 158-63.

One autism, several autisms. Phenotypical variability in autism spectrum disorders

Introduction. Autism spectrum disorders (ASD) are a heterogeneous group of disorders that begin in the early months of life and follow a chronic progression. They have a biological origin, with complex aetiological factors that involve different genetic, epigenetic and environmental mechanisms that interact with one another.

Aim. To review the main factors that vary the presentation of autism taking into account the most recent scientific evidence.

Development. Aspects related with the development of symptoms, gender, comorbidity, age and aetiology determine the variability in the clinical presentation of ASD.

Conclusions. Autism is highly heterogeneous and is phenotypically related, at least in part, with a wide range of causations, which researchers have begun to unravel but which are still largely unknown. Aetiological research, especially in the area of genetics, will make it possible to identify different homogeneous subgroups with their corresponding phenotypes, while also opening up the way to possible therapeutic alternatives in the future.

Key words. Aetiology. Autism spectrum disorder. Autism. Autistic disorder. Diagnosis. Endophenotype.