**Jornada Científica XLI Aniversario del CIMEQ**

**Comorbilidad del trastorno del espectro autista y la epilepsia en edades pediátricasb**

*Comorbidity of autism spectrum disorder and epilepsy in pediatric ages*

Lázaro Ernesto Horta-Martínez,1 Hector Julio Piñera-Castro,2 Melissa Sorá-Rodríguez,3 Arturo Rodríguez-López,4 Carlos Maragoto-Rizo5

1 Autor. Estudiante de Medicina. Alumno Ayudante de Ortopedia y Traumatología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “10 de Octubre”. La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7335-6903>

2 Autor. Estudiante de Medicina. Alumno Ayudante de Neurocirugía. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2491-489X>

3 Autor. Estudiante de Medicina. Alumna Ayudante de Oncología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2657-3267>

4Asesor. Residente de 3er año de Neurología. Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4079-9545>

5Tutor. Máster en Genética Médica. Especialista en Segundo Grado de Neurología. Investigador agregado. Profesor Auxiliar. Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1618-5105>

Correspondencia: 1lazarohorta4@gmail.com 2hectorpinera18100@gmail.com3melsora0916@gmail.com 4r2d2rodlop@gmail.com 5carlosmgto2019@gmail.com

**RESUMEN**

**Introducción:** la comorbilidad entre la epilepsia y el trastorno del espectro autista alcanza un alto porcentaje de presentación en pacientes pediátricos. **Objetivo:** caracterizar la comorbilidad del trastorno del espectro autista y la epilepsia en pacientes pediátricos.

**Métodos:** estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, en una población de 23 sujetos. **Resultados:** predominaron los pacientes del sexo femenino (n = 14; 60,9 %). La totalidad de los individuos acudió a la primera consulta, fue diagnosticado con trastorno del espectro autista y sufrió la primera crisis epiléptica con 9 años de edad o menos. El 78,3 % (n = 18) nació entre las 38 y 42 semanas de gestación, y el 65,2 % (n = 15) fue diagnosticado con trastorno de déficit intelectual. Lo más común fue la inexistencia de factores de riesgo (n = 14; 60,9 %). Las crisis epilépticas generalizadas fueron las más frecuentes (n = 12; 52,17 %). Los individuos con trastorno del espectro autista congénito (n = 16; 69,57 %) e idiopático (n = 8; 64,78) predominaron. En el 56,5 % (n = 13), la primera crisis epiléptica antecedió al diagnóstico del trastorno del espectro autista. **Conclusiones:** en la población estudiada, la comorbilidad entre epilepsia y TEA se produce fundamentalmente en el sexo femenino, antes de la primera década de la vida, con coexistencia de un trastorno de déficit intelectual y la ausencia de factores de riesgo, en el contexto de crisis epilépticas generalizadas y un TEA congénito, profundo, idiopático y con diagnóstico posterior al de la epilepsia.

**Palabras clave:** epilepsia; trastorno del espectro autista; pediatría; enfermedades del sistema nervioso; convulsiones.

**ABSTRACT**

**Introduction:** the comorbidity between epilepsy and autism spectrum disorder reaches a high percentage of pediatric patients. **Objective:** to characterize the comorbidity of autism spectrum disorder and epilepsy in pediatric patients. **Methods:** observational, descriptive, cross-sectional study in a population of 23 subjects. **Results:** female patients predominated (n= 14; 60.9%). All of the individuals attended the first consultation, were diagnosed with autism spectrum disorder and suffered the first epileptic seizure at 9 years or younger. 78.3% (n= 18) were born between 38 and 42 weeks of gestation, and 65.2% (n= 15) were diagnosed with intellectual disability disorder. The absence of risk factors was the most common characteristic (n= 14; 60.9 %). Generalized seizures were the most frequent (n= 12; 52.17%). Individuals with congenital (n= 16;69.57%) and idiopathic (n= 8; 64.78%) autism spectrum disorder predominated. In 56.5% (n= 13), the first epileptic seizure preceded the diagnosis of autism spectrum disorder. **Conclusions:** in the population studied, the comorbidity between epilepsy and autism spectrum disorder occurs mainly in females, before the first decade of life, with coexistence of an intellectual disability disorder and the absence of risk factors, in the context of generalized epileptic seizures and a congenital, profound, idiopathic autism spectrum disorder, and diagnosed after epilepsy.

**Keywords:** epilepsy; autism spectrum disorder; pediatrics; diseases of the nervous system; seizures.

**INTRODUCCIÓN**

El trastorno del espectro autista (TEA) es un conjunto de complejas alteraciones del neurodesarrollo que se caracteriza por dificultades en la interacción social, así como conductas repetitivas y restringidas. Su diagnóstico es clínico y tiene un origen multifactorial.(1,2,3,4,5) Aproximadamente uno de cada 160 niños tiene un TEA.(6)

Por su parte, la epilepsia es una enfermedad cerebral definida por cualquiera de las siguientes circunstancias: 1) al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con más de 24 h de separación, 2) una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos, 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas, 3) diagnóstico de un síndrome de epilepsia.(7)

En 2017 la Liga Internacional contra la Epilepsia publicó una clasificación sobre los tipos de crisis epilépticas, en la que las dividía en tres grupos de acuerdo a su inicio (motor o no motor): focal, generalizado o desconocido.(8)

Según reportes de la Organización Mundial de Salud, más de 50 millones de personas en el mundo padecen de epilepsia, lo que la convierte en una de las enfermedades neurológicas más comunes; cerca del 80 % de los pacientes viven en países de bajos ingresos. Afecta al 1-2 % de la población.(9,10)

La epilepsia es más común entre individuos con TEA que en la población general; esta comorbilidad es frecuente y su diagnóstico es todo un reto.(11,12,13,14,15) El 8-30 % de los pacientes pediátricos con TEA también padecen epilepsia.(16)

Se desconoce la existencia de publicaciones realizadas en Cuba que relacionen el TEA con la epilepsia en edades pediátricas; tampoco es profusa la producción científica al respecto en América Latina.

Ello motivó la realización de esta investigación, cuyo objetivo fue caracterizar la comorbilidad del TEA y la epilepsia en pacientes pediátricos. atendidos en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

**MÉTODOS**

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, realizado entre el 1 de enero de 2020 y el 1 de noviembre de 2021 en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), institución médica en la que se atendieron los pacientes de esta investigación.

La población estuvo constituida por 23 individuos y fue estudiada en su totalidad. Los criterios de inclusión fueron: todos los pacientes en edad pediátrica (≤ 19 años) con diagnóstico de TEA [según los criterios de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales(DSM-5) (17)] y epilepsia atendidos en consulta externa de neuropediatría del CIREN en el citado período, cuyos tutores legales dieran el consentimiento escrito a que se les incluyera. Se excluyeron aquellos pacientes con historia clínica (HC) incompleta.

Se estudiaron las variables: sexo (masculino o femenino), edad del paciente en la primera consulta (en años cumplidos: 0-9, 10-14, 15-19), edad del paciente al momento del diagnóstico del TEA (en años cumplidos: 0-9, 10-14, 15-19), edad del paciente en la primera crisis epiléptica (en años cumplidos: 0-9, 10-14, 15-19), edad gestacional del paciente al momento de su nacimiento (menos de 32 semanas, de 32 a 37 semanas, de 38 a 42 semanas o más de 42 semanas), trastorno de déficit intelectual (sí o no, de acuerdo a su diagnóstico), factores de riesgo (infecciones durante el embarazo, consumo de alcohol de la madre durante el embarazo, exposición a la nicotina durante el embarazo, antecedentes patológicos maternos de epilepsia o ninguno), tipo de crisis epiléptica (focal, generalizada o de inicio desconocido), tipo de TEA (congénito o regresivo, según su diagnóstico), grado del TEA según puntaje (ligero o moderado: 30-36 puntos; profundo: más de 36 puntos) obtenido en la escala de autismo infantil(18) (CARS, del inglés *Child Autism Rating Scale*) y causa del TEA [síndrome de Rett, síndrome de Down, síndrome de West, síndrome de Angelman, lesión estática en el sistema nervioso central sin otras complicaciones (LESNC-SOC), síndrome de Lennox-Gastaut o idiopático].

Los datos se recolectaron de las HC individuales en planillas diseñadas con tal efecto, y luego se exportaron a hojas de trabajo de Microsoft Excel 2016 para Windows.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con frecuencias absolutas y porcentuales. Se determinaron medidas de tendencia central (moda y media) y de dispersión (desviación estándar). Fue empleado el programa estadístico IBM SPSS 26 para Windows.

Se respetaron los principios bioéticos clásicos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Se cumplió con lo refrendado en la Declaración de Helsinki(19) sobre investigaciones médicas en seres humanos. Los tutores legales de los individuos que participaron en el estudio expresaron su autorización mediante la firma de un consentimiento informado. Se protegió la confidencialidad de los datos de los sujetos estudiados, y de sus representantes legales.

**RESULTADOS**

Predominaron los pacientes del sexo femenino (n = 14; 60,9 %). La totalidad de los individuos

(n = 23; 100 %) acudió a la primera consulta, fue diagnosticado con TEA y sufrió la primera crisis epiléptica con 9 años de edad o menos; estos eventos se produjeron, respectivamente, a las edades medias de 3,57 ± 2,16 años, 2,35 ± 1,49 años y 3,1 ± 2,03 años. El 78,3 % (n = 18) nació entre las 38 y 42 semanas de gestación, y el 65,2 % (n = 15) fue diagnosticado con trastorno de déficit intelectual. Lo más común fue la inexistencia de factores de riesgo (n = 14; 60,9 %); pero, cuando existieron, los de mayor representación fueron las infecciones y la exposición a la nicotina, ambos presentes en 3 casos diferentes, lo cual representa 13 % para cada uno (Tabla 1).

**Tabla 1** – Distribución de los pacientes según variables estudiadas

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variables** | **No.** | **%** |
| Sexo | Masculino | 9 | 39,1 |
| Femenino | 14 | 60,9 |
| Edad en años del paciente en la primera consulta | 0-9  | 23 | 100 |
| 10-14  | 0 | 0 |
| 15-19  | 0 | 0 |
| Media: 3,57 Desviación estándar: 2,16 Mínimo: 0,5 Máximo: 7  |
| Edad en años del paciente en el momento del diagnóstico TEA | 0-9  | 23 | 100 |
| 10-14  | 0 | 0 |
| 15-19  | 0 | 0 |
| Media: 2,35 Desviación estándar: 1,49 Mínimo: 0,5 Máximo: 6  |
| Edad en años del paciente en la primera crisis epiléptica | 0-9 | 23 | 100 |
| 10-14  | 0 | 0 |
| 15-19  | 0 | 0 |
| Media: 3,1 Desviación estándar: 2,03 Mínimo: 0,1Máximo: 7  |
| Edad gestacional del paciente en el momento de su nacimiento (semanas) | Menos de 32  | 2 | 8,7 |
| 32-37  | 1 | 4,3 |
| 38-42  | 18 | 78,3 |
| Más de 42  | 2 | 8,7 |
| Trastorno de déficit intelectual | Sí | 15 | 65,2 |
| No | 8 | 34,8 |
| Factores de riesgo\* | Infecciones durante el embarazo | 3 | 13 |
| Consumo de alcohol de la madre durante el embarazo | 1 | 4,3 |
| Exposición a la nicotina de la madre durante el embarazo | 3 | 13 |
| Antecedentes patológicos maternos de epilepsia | 2 | 8,7 |
| Ninguno | 14 | 60,9 |

Tamaño de la población: 23.

\*En ningún caso se presentó más de un factor de riesgo a la vez.

Las crisis epilépticas generalizadas fueron las más frecuentes (n = 12; 52,17 %). El TEA congénito se presentó más comúnmente entre los pacientes estudiados (n = 16; 69,57 %), fundamentalmente en aquellos con crisis generalizadas (n = 8; 34,78 %). La mayoría de los individuos presentó un TEA profundo (n = 20; 86,96 %), igualmente con predominio de la presencia de crisis generalizadas (n = 11; 47,83 %). La causa más frecuente de TEA fue la LESNC-SOC (n = 7; 30,43 %), solo superada en número por el origen idiopático (n = 8; 64,78) (Tabla 2).

**Tabla 2** – Distribución según la variable tipo de crisis epiléptica con las variables del TEA

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variables** | **Tipo de crisis epiléptica** | **Total** |
| **Generalizada** | **Focal** | **De inicio desconocido** |
| **No.** | **%** | **No.** | **%** | **No.** | **%** | **No.** | **%** |
| Tipo de TEA | Congénito | 8 | 34,78 | 5 | 21,74 | 3 | 13,04 | 16 | 69,57 |
| Regresivo | 4 | 17,39 | 1 | 4,35 | 2 | 8,70 | 7 | 30,43 |
| Total | 12 | 52,17 | 6 | 26,09 | 5 | 21,74 | 23 | 100 |
| Grado del TEA | Ligero o moderado | 1 | 4,35 | 2 | 8,70 | 0 | 0 | 3 | 13,04 |
| Profundo | 11 | 47,83 | 4 | 17,39 | 5 | 21,74 | 20 | 86,96 |
| Total | 12 | 52,17 | 6 | 26,09 | 5 | 21,74 | 23 | 100 |
| Causa del TEA | Síndrome de Rett | 2 | 8,7 | 0 | 0 | 2 | 8,7 | 4 | 17,39 |
| Síndrome de Down | 1 | 4,35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4,35 |
| Síndrome de West | 1 | 4,35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4,35 |
| Síndrome de Angelman | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4,35 | 1 | 4,35 |
| LESNC-SOC | 3 | 13,04 | 2 | 8,7 | 2 | 8,7 | 7 | 30,43 |
| Síndrome de Lennox-Gastaut  | 1 | 4,35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4,35 |
| Idiopático | 4 | 17,39 | 4 | 17,39 | 0 | 0 | 8 | 34,78 |
| Total | 12 | 52,17 | 6 | 26,09 | 5 | 21,74 | 23 | 100 |

El síndrome de West fue la única causa que no tuvo representación femenina y solo se presentó en un paciente. Por otra parte, los síndromes de Lennox-Gastaut (n = 3), Down (n = 1) y Rett (n = 4) solo se presentaron en pacientes femeninas. El origen idiopático fue el más frecuente (n = 9), fundamentalmente en el sexo masculino (n = 5) (Fig. 1).

**Fig. 1** – Relación entre el sexo y la causa del TEA.

En más de la mitad de la población (n = 13; 56,5 %), la primera crisis epiléptica antecedió en el tiempo al diagnóstico del TEA (Fig. 2).

**Fig. 2** –Relación temporal entre el diagnóstico del TEA y la primera crisis epiléptica.

**DISCUSIÓN**

Los resultados en torno al sexo de los pacientes coinciden con los estudios de otros investigadores(20,21) en los que también se evidenció una superioridad del sexo femenino con coexistencia de epilepsia y TEA; sin embargo, estudios realizados en otros países documentan una mayor incidencia en el sexo masculino para ambas afecciones por separado.(10,22,23)

En este estudio, la edad de la primera consulta tuvo un rango de 6,5 años. Otros autores encuentran para esta misma variable un rango de 17 años.(24) El resultado en esta investigación,considerablemente menor, es comprensible si se tiene en cuenta que ninguno de los sujetos que se incluyeron en esta investigación rebasaron los 9 años de edad.

Algunos investigadores(25) en su estudio observan que 42 % de los pacientes con TEA y epilepsia experimentaron la primera crisis epiléptica entre los 10 y 19 años, rango de edad al que no perteneció ningún sujeto de este estudio.

El predominio notable (78,3 %) de los pacientes nacidos con edad gestacional entre 38 y 42 semanas posee semejanza con el obtenido en un estudio poblacional,(26) en el cual estos pacientes representaron 86,1 %. Pudiera esto sugerir que la comorbilidad entre TEA y epilepsia no está vinculada al nacimiento pre o postérmino del paciente.

Los resultados obtenidos en la presente investigación relacionados con el trastorno de déficit intelectual y TEA congénito asociado es similar a otra(27) que plantea que 40 % de sus pacientes exhibían este trastorno.

El 20 % de las madres, en un estudio en pacientes con TEA controlados en un hospital de niños,(28) consumieron sustancias tóxicas en el embarazo, dato casi coincidente con el de este estudio: 17,3 %.

Tanto en esta investigación, como en otras,(26,29) predominaron las crisis epilépticas generalizadas, con una frecuencia relativa porcentual cercana a 60 %. Es esto congruente con el hecho de que las crisis epilépticas generalizadas son las de mayor frecuencia de presentación.(30)

Un estudio ecuatoriano(25) y el aquí presentado registran una mayor frecuencia de TEA profundo entre este tipo de pacientes.

Es interesante cómo el síndrome de Rett, pese a su considerable representación en la población estudiada, solo se presentó en féminas, lo cual puede ser explicado por su prevalencia mundial considerablemente mayor para el sexo femenino que para el masculino.(31)

Este estudio posee la limitación de que la recolección de los datos fue de HC de un centro de consulta externa, donde se espera que pacientes con ambas enfermedades asistan por descompensación con menor frecuencia en comparación con un centro hospitalario.

No obstante, esta investigación tiene la virtud y originalidad de no poseer ningún antecedente, al menos publicado en Cuba, por lo cual podrá convertirse en punto de partida para la ejecución de futuros estudios de esta comorbilidad, y la discusión de sus resultados, tanto en el ámbito nacional como regional.

**CONCLUSIONES**

En la población estudiada, la comorbilidad entre epilepsia y TEA se produce fundamentalmente en el sexo femenino, antes de la primera década de la vida, con coexistencia frecuente de un trastorno de déficit intelectual y la ausencia de factores de riesgo, en el contexto de crisis epilépticas generalizadas y un TEA congénito, profundo, idiopático y con diagnóstico posterior al de la epilepsia.

.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Robles López LR, Hernández Barrios LR, Peña Rosales B, De la Rosa Arredondo T, Guadarrama Ortiz P. Trastorno del espectro autista: una revisión para el médico de primer nivel de atención. Aten Fam. 2019;26(4):150-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2019.4.70790>

2. Rojas V, Rivera A, Nilo N. Actualización en diagnóstico e intervención temprana del Trastorno del Espectro Autista. Rev chil pediatr. 2019;90(5):478-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i5.1294>

3. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. Transl Pediatr. 2020;9(Supl. 1):S55-S65. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>

4. Campisi L, Imran N, Nazeer A, Skokauskas N, Azeem MW. Autism spectrum disorder. British Med Bull. 2018;127(1):91-100. DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy026>

5. Mubashir S, Farrugia M, Coretti L, Pessia M, D’Adamo M. Autism spectrum disorder. Malta Med J. 2020 [acceso 27/12/2021];32(3):56-66. Disponible en: <http://www.mmsjournals.org/index.php/mmj/article/view/290/1061>

6. Organización Mundial de la Salud. Temas de salud: Trastornos del espectro autista. 2021 [acceso 27/12/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>

7. Fisher RS, Acevedo A, Arzimanoglu A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, *et al*. A practical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-482. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/epi.12550>

8. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higuarashi N, Hirsch E, Jansen FE, *et al*. Operational classification of seizures types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 [acceso 27/12/2021];58(4):522-530. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/epi.13670>

9. Organización Mundial de la Salud. Temas de salud: Epilepsia. 2019 [acceso 5/1/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

10. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. Neuroepidemiology. 2020;54:185-191. DOI: <https://doi.org/10.1159/000503831>

11. Liu X, Sun X, Sun C, Zou M, Chen Y, Huang J, *et al*. Prevalence of epilepsy in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. Autism. 2022;26(1):33-50. DOI: <https://doi.org/10.1177/13623613211045029>

12. Posar A, Visconti P. Some considerations about the association between autism spectrum disorder and epilepsy. Turk Pediatri Ars. 2020;55(3):331-2. DOI: <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.99266>

13. Loussouarn A, Dozières-Puyravel B, Auvin S. Autistic spectrum disorder and epilepsy: diagnostic challenges. Expert Rev Neurotherapeut. 2019;19(6):579-85. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1617699>

14. 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. Dev Med Child Neurol. 2018;60(1):19-29. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13598>

15. Besag FMC, Vasey MJ. Seizures and Epilepsy in Autism Spectrum Disorder. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. 2020;29(3):483-500. DOI: [https://doi.org/doi:10.1016/j.chc.2020.02.002](https://doi.org/doi%3A10.1016/j.chc.2020.02.002)

16. Austin A, Shahidullah JD. Medical Comorbidities in Pediatric Autism Spectrum Disorder. In: McClain M, Shahidullah J, Mezher K, editors. Interprofessional Care Coordination for Pediatric Autism Spectrum Disorder. Cham: Springer; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-46295-6_2>

17. American Psychiatric Association. Suplemento del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, Quinta Edición. Arlington: American Psychiatric Association Publishing; 2016 [acceso 15/1/2022]. Disponible en: <https://dsm.psychiatryonline.org/pb-assets/dsm/update/Spanish_DSM5Update2016.pdf>

18. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). J Autism Develop Disord. 1980;10(1):91-103. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf02408436>

19. Asamblea Médica Mundial (AMN). Declaración de Helsinki de la AMN – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64ª Asamblea General; 2013 [acceso 02/02/2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

20. Ewen JB, Marvin AR, Law K, Lipkin PH. Epilepsy and Autism Severity: A Study of 6,975 Children. Autism Res. 2019:1-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/aur.2132>

21. Lukmanji S, Manji SA, Kadhim S, Sauro KM, Wirrell EC, Kwon CS, *et al.* The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. Epilepsy Beh. 2019;98:238-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.037>

22. Espinosa E, Mera P, Toledo D, Mera P. Trastorno del espectro autista: caracterización clínica en pacientes de dos centros de referencia en Bogotá, Colombia. Rev Med. 2019;26(1):34-44. DOI: <https://doi.org/10.18359/rmed.3990>

23. Hodges H, Casey F, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. Transl Pediatr. 2020;9(Supl. 1):S55-S65. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>

24. Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014. Brain Sci. 2020;10(5):274. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10050274>

25. Astudillo-Mariño N, Garzón-Palacios EN, Erazo-Noguera PC. Relationship between autism spectrum disorder and epilepsy in a pediatric population in Quito-Ecuador. Rev Ecuatoriana Pediatr. 2021;22(3):1-6. DOI: <https://doi.org/10.52011/121>

26. Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown AS, Sillanpää M. Epilepsy Among Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Population-Based Study. J Autism Develop Disord. 2014 [acceso 7/2/2022]; 44(10):2547–2557. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2126-6>

27. Borja-Delgado D. Influencia de los trastornos genéticos asociados al trastorno autista en niños menores de 12 años en Guayaquil 2015-2016 [tesis]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina; 2016 [acceso 7/2/2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redg/20826>

28. Aguila F, Albornoz J, Conejero J, Yohannessen K. Prevalencia de factores de riesgo ambientales prenatales en niños con trastornos del espectro autista controlados en un hospital de niños. Rev Pediatr Electrón. 2020 [acceso 07/02/2022];17(3):1-11. Disponible en: <http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2020/vol17num3/2.html>

29. Guillen-Pinto D, González-Catherine V, Vidal W, Santivañez C, Vila J, Juárez T, et al. Epilepsia en niños atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, Perú, 2010-2016: Lima, Peru, 2010-2016. Rev Neuropsiquiatr. 2018 [acceso 20/2/2022];81(4):217-225. Disponible en:<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972018000400002&lng=es>. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3436>

30. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S, editors. Adams y Victor. Principios de neurología. 11maed. León: McGraw Hill; 2020.

31. Utria-Rodriguez OE, Nieto-Capador D. Factores de riesgo perinatal asociados al trastorno del espectro autista y al síndrome de Rett. Psychologia. Avances de la Disciplina. 2021;14(2):13-26. DOI: <https://doi.org/10.21500/19002386.4595>