

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Programa de Doctorado 3139 Medicina

**ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO  
AUTISTA EN LA ADOLESCENCIA.**

**EFFECTOS DE LA COMORBILIDAD CON EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE  
ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD**

TESIS DOCTORAL CON MENCIÓN INTERNACIONAL

Presentada por:

Rocío Roselló Miranda

Dirigida por:

Dr. José Martínez Raga

Dr. Samuele Cortese

Abril, 2022



JOSÉ MARTÍNEZ RAGA, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia y Profesor asociado de la Universidad de Valencia,

Y

SAMUELE CORTESE, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista en Psiquiatría del Niño y del Adolescente en Solent NHS Trust de Southampton (RU) y Catedrático de la Universidad de Southampton

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada “ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA EN LA ADOLESCENCIA. EFECTOS DE LA COMORBILIDAD CON EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD”, que presenta Doña ROCÍO ROSELLÓ MIRANDA para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia con Mención Internacional, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne los requisitos para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente.

Valencia, Abril de 2022.



Fdo. José Martínez Raga



Fdo. Samuele Cortese

Para la realización de la presente Tesis Doctoral Internacional, la doctoranda Rocío Roselló Miranda ha disfrutado de:

- Una beca para la Formación Avanzada en Psiquiatría del Niño y del Adolescente de la Fundación Alicia Koplowitz en la Universidad Imperial College de Londres (septiembre 2018-2020)

- Una beca de retorno de la Fundación Alicia Koplowitz en el Departamento de Salud Mental del Hospital Universitario Dr Peset (octubre 2020-2021)

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a mis directores de tesis. Al Dr. Martínez-Raga que ha guiado mis pasos con sus conocimientos y ha creído en mí, apoyando mis iniciativas en la realización de esta investigación. Sus consejos me han dado ímpetu y entusiasmo en los momentos difíciles. Al profesor Samuele Cortese debo agradecerle su brillantez y claridad de ideas, su continua disponibilidad y ayuda. Ha sido para mí un referente excepcional de motivación y dedicación, sin olvidar la gran oportunidad que me ha dado de adentrarme en el apasionante mundo de la investigación.

Muchas gracias a los estudiantes de doctorado que contribuyeron en la administración de las pruebas previas que se pasaron a los niños. Especial mención a Ana, Inma y Carmen por brindarme la ayuda necesaria para contactar con las familias años después, y a Belén, José Manuel y Álvaro por colaborar en lo que fuera necesario.

A los centros educativos y a los profesores que han participado desinteresadamente en este proyecto, haciendo posible que viera la luz.

Un cariñoso agradecimiento a la Fundación Alicia Koplowitz por brindarme la oportunidad de formarme en un campo apasionante como es la psiquiatría del niño y del adolescente y confiar en mí para cumplir las expectativas que se depositan en sus becarios.

A la Dra. Julia Gledhill, tutora de mi estancia en Imperial College London, quien me ha enseñado con ilusión el valor de la constancia y la paciencia en la investigación.

En especial, mi recuerdo y agradecimiento a los niños y a sus familias, los protagonistas de este proyecto. Probablemente no me recordarán, pero sus caras y sus palabras permanecen en mi memoria y se reflejan a lo largo de estas páginas. Su amabilidad y entrega no tienen límites.

Muy especialmente a mi madre, por los valores que me ha inculcado y su apoyo incondicional. A mis hermanos y a mis sobrinos por su comprensión y cariño. A mi padre que estaría orgulloso. A mis amigos por sus ánimos incansables.

Y por último a mi marido Víctor, por acompañarme de corazón allá donde voy, por entenderme y apoyarme sin condiciones en las alegrías y las adversidades, y a mi pequeña Inés que sin saberlo es la razón de mi vida. No encuentro palabras para tanto amor.



# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	15
<b>1. El Trastorno del Espectro Autista (TEA)</b> .....	17
1.1. Evolución histórica.....	19
1.2. Clasificaciones nosográficas actuales .....	20
1.2.1. Conceptualización del TEA en el DSM-5	
1.2.2. Conceptualización del TEA en la CIE-11	
1.3. Manifestaciones clínicas nucleares: descripción y evaluación.....	23
1.4. Epidemiología.....	26
1.5. Etiopatogenia.....	27
1.5.1. Bases genéticas y neurobiológicas	
1.5.2. Factores ambientales	
1.5.3. Teorías cognitivas	
<b>2. Comorbilidad psiquiátrica en el TEA</b> .....	34
2.1. Comorbilidad psiquiátrica en el TEA .....	35
2.2. La co-ocurrencia de TEA y TDAH .....	37
2.2.1. Manifestaciones cognitivas de la co-ocurrencia TEA+TDAH. Funciones Ejecutivas (FE)	
2.2.2. Procesamiento emocional y Teoría de la mente (ToM) en la co-ocurrencia TEA+TDAH	
2.2.3. Manifestaciones socio-adaptativas	
2.2.4. Problemas emocionales y conductuales	
2.2.5. Líneas futuras	
<b>3. Perspectiva del ciclo vital</b> .....	46
3.1. Etapa de la infancia.....	47
3.2. El TEA en la adolescencia .....	49
3.3. Etapa de vida adulta.....	51
3.4. Estudios longitudinales.....	53

<b>OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	57
4.1. Objetivo general.....	59
4.2. Objetivos específicos.....	59
4.3. Hipótesis.....	59
<b>METODOLOGÍA Y RESULTADOS</b> .....	61
5.1. Organización y publicaciones del compendio.....	63
5.2. Resultados de las publicaciones del compendio.....	64
5.2.1. Estudio 1	
5.2.2. Estudio 2	
5.2.3. Estudio 3	
<b>DISCUSIÓN</b> .....	73
6.1. Discusión general.....	75
6.2. Limitaciones.....	81
6.3. Implicaciones clínicas .....	82
<b>CONCLUSIONES</b> .....	85
<b>SUMMARY</b> .....	89
<b>Introduction</b> .....	91
8.1. Brief history of Autism .....	91
8.2. Current classifications .....	91
8.3. Core symptoms: description and evaluations .....	94
8.4. Epidemiology.....	95
8.5. Aetiology .....	96
8.6. Co-occurring psychiatric conditions .....	100
8.7. Co-occurrence with ADHD.....	102
8.8. Life-cycle perspective .....	108



<b>Aims and Hypotheses</b> .....	116
9.1. Primary aim.....	116
9.2. Secondary aims.....	116
9.3. Hypotheses.....	116
<b>Methods and results</b> .....	118
10.1. Organization of the publications.....	118
10.2. Results.....	119
<b>Discussion</b> .....	126
11.1. General discussion.....	126
11.2. Limitations.....	131
11.3. Clinical implications.....	132
<b>Conclusions</b> .....	135
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	138
<b>ANEXOS</b> .....	155
Anexo 1: publicación correspondiente al estudio 1	
Anexo 2: publicación correspondiente al estudio 2	
Anexo 3: publicación correspondiente al estudio 3	



## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS PRINCIPALES**

**APA:** Asociación Americana de Psiquiatría

**CI:** Cociente intelectual

**CIE:** Clasificación Internacional de las Enfermedades

**CIRR:** Conductas/intereses repetitivos restrictivos

**DI:** Discapacidad intelectual

**DSM:** Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales

**DT:** Desarrollo típico

**FE:** Funcionamiento ejecutivo

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**TDAH:** Trastorno por déficit de atención con hiperactividad/impulsividad

**TEA:** Trastorno del espectro autista

**TND:** Trastornos del neurodesarrollo

**ToM:** Teoría de la mente

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Herramientas de evaluación

Tabla 2. Incidencia de los trastornos psiquiátricos en las personas con TEA

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Modelo explicativo cognitivo interdisciplinar del TEA elaborado por U. Frith

Figura 2. Tarea de falsa creencia de F. Happé

Figura 3. Categorías y dimensiones para síntomas del TEA, especificadores y síntomas (Rosen, Lord & Volkmar, 2021)

Figura 4. Organización de los estudios presentados



## INTRODUCCIÓN

---





# El Trastorno del Espectro Autista (TEA)

---



### **1.1. Evolución histórica del término “autismo”**

El término “autismo” fue acuñado por Eugen Bleuler en 1908 para describir el aislamiento marcado que se observa en los pacientes con esquizofrenia. De acuerdo con el capítulo de Matson y Burns (2017), los orígenes de la definición moderna de “autismo” datan de los años 40 cuando de manera independiente, Hans Asperger en Viena (1944) y Leo Kanner en Estados Unidos (1943) adoptaron el término “autismo” para describir a un grupo de 11 niños (8 varones y 3 mujeres) con dificultades socio-comunicativas y patrones repetitivos de conducta. Kanner enfatizó dos características esenciales que a día de hoy perduran entre los criterios para el diagnóstico del trastorno del espectro autista (TEA): 1) autismo o problemas graves en la interacción y conexión social desde el comienzo de la vida, y 2) resistencia al cambio e insistencia en la monotonía. Cabe destacar que los niños que describió Kanner presentaban también alteraciones del lenguaje y/o déficits cognitivos, a diferencia de la descripción de Asperger.

En la segunda edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-II) (American Psychiatric Association (APA), 1968), los trastornos del neurodesarrollo a la par que los trastornos psicóticos estaban englobados dentro de la esquizofrenia infantil. Se cree que el TEA estuvo categóricamente asociado a la esquizofrenia infantil debido al significado original que Bleuler otorgó al término “autismo”, en conjunción con las teorías psicoanalíticas predominantes en esos años. Posteriormente, en los años 70, Michael Rutter propuso una nueva definición de autismo cercana a la de Kanner, destacando un déficit en habilidades sociales y de lenguaje junto a intereses restringidos y conductas repetitivas. La perspectiva de Rutter influyó decisivamente en la elaboración del DSM-III que incluyó una categoría denominada “trastornos generalizados del desarrollo”. Además, la investigación con gemelos señaló claramente que el autismo tenía una raíz genética, desacreditando la teoría de la “madre nevera” de Bruno Bettelheim que sostenía que el autismo se debía a un estilo parental frío y poco afectuoso. El DSM-III significó el reconocimiento oficial del autismo infantil, pero uno de los problemas fue que contempló poco que se trata de un trastorno que cursa a lo largo de la vida.

Sucesivas ediciones del DSM aportaron progresos en la definición y clasificación del autismo. Así, el DSM-IV incluyó diferentes subcategorías diagnósticas dentro de la clasificación trastornos generalizados del desarrollo (trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo no especificado, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo infantil). También se contemplaron tres núcleos de síntomas: comunicación, sociales e intereses restringidos/conductas repetitivas. Como veremos

después, los criterios para el diagnóstico de TEA se han matizado en las más recientes ediciones de los sistemas de clasificación, el DSM-5 y la CIE-11.

## **1.2. Clasificaciones nosográficas actuales**

### *1.2.1. Conceptualización del TEA en el DSM-5*

La conceptualización de los TEA que incorpora el DSM-5 (APA, 2013) constituye un paso de gran importancia hacia una comprensión dimensional del trastorno. Previamente el DSM-IV englobaba entre los trastornos generalizados del desarrollo (TGD) distintas subcategorías: autismo, trastorno de Asperger, TGD no especificado, síndrome de Rett y trastorno desintegrativo infantil, mientras que la versión 5 reconoce una sola categoría denominada trastornos del espectro autista. Asimismo, los tres dominios definitorios de sintomatología autista que establecía el DSM-IV se agrupan en dos dimensiones en el DSM-5: el déficit en comunicación e interacción social y la presencia de intereses y/o comportamientos restringidos y repetitivos, poniendo de manifiesto que los déficits comunicativos y sociales se solapan formando parte de una única dimensión.

Los criterios señalados por el DSM-5 (APA, 2013) para el diagnóstico de TEA son los siguientes:

1. Déficits persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, no atribuibles a un retraso general del desarrollo, y que se manifiestan en:

- Deficiencias en la reciprocidad socioemocional: acercamiento social anormal, fracaso de la conversación normal en ambos sentidos, dificultades para compartir intereses, emociones o afectos, fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales.
- Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social: comunicación verbal y no verbal poco integrada, anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal, deficiencias de la comprensión y el uso de gestos, falta total de expresión facial y de comunicación no verbal.
- Deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones: dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales, dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, ausencia de interés por otras personas.

2. Patrones restringidos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se

manifiestan, al menos, en dos de los siguientes:

- Habla, movimientos o utilización de objetos estereotipados o repetitivos.
- Excesiva resistencia al cambio, excesiva inflexibilidad en las rutinas o patrones ritualizados de conducta.
- Intereses muy restringidos y fijos, anormales en intensidad o foco.
- Hiper o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inusual por aspectos sensoriales del entorno.

3. Los síntomas deben estar presentes en la primera infancia (pero pueden no manifestarse plenamente hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas).

4. Los síntomas limitan y/o incapacitan para el funcionamiento cotidiano en lo social, laboral o en otras áreas importantes.

5. Las limitaciones no se explican mejor por una discapacidad intelectual o por un retraso global del desarrollo, al estar la comunicación social por debajo del nivel general del desarrollo.

Dentro de la categoría general de los TEA, el DSM-5 define niveles de gravedad vinculados al grado de apoyos necesario y que responden al impacto de los síntomas en el funcionamiento adaptativo. Se destaca por lo tanto la importancia de evaluar el funcionamiento diario del individuo en sus distintos entornos, así como el grado de apoyo necesario para desempeñar dichas tareas. La quinta edición también permite el diagnóstico de otros trastornos mentales o del desarrollo que podrían presentarse junto con el autismo, a través de los siguientes especificadores: “con o sin déficit intelectual”, “con o sin deterioro del lenguaje”, “asociado a una afección médica o genética o un factor ambiental”, “asociado a otro trastorno del desarrollo neurológico, mental o del comportamiento” o “con catatonía”.

En definitiva, es la primera vez que una versión de la clasificación DSM reconoce la posibilidad de hacer un diagnóstico conjunto de TEA y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), punto de especial relevancia para el desarrollo de uno de los objetivos de la presente tesis doctoral. El reconocimiento explícito en el DSM de la frecuente coexistencia del TDAH y TEA resulta muy útil desde el punto de vista clínico ya que hay evidencia suficiente de que los individuos que presentan esta comorbilidad pueden beneficiarse de la medicación psicoestimulante. Asimismo numerosos hallazgos señalan que el TEA y TDAH comparten variantes genéticas (Stergiakouli et al., 2017), y

déficits psicológicos (Antstel & Russo, 2019). También tienen en común una disminución en el volumen del cuerpo caloso y materia gris frontal, así como alteraciones funcionales en prefrontal dorsolateral, y superior hipoactivación parietal (Mulas & Roca, 2018).

La reciente revisión del DSM 5 (DSM- 5-TR) que ha aparecido nueve años después, ha tratado de clarificar varias cuestiones. Se considera que la prevalencia de un diagnóstico a menudo está determinada por la estructura y la redacción de los criterios, que en la versión original del DSM-5 parecía inducir a demasiada interpretación. A fin de evitar un sobrediagnóstico de autismo, el DSM-5-TR ha incluido en el apartado A las palabras “todos ellos” para asegurar que se cumplan todos los comportamientos, esto es A.1, A.2 y A.3. En nuestro caso la puntualización del DSM-5-TR carece de relevancia ya que en la investigación se exigió que los participantes cumplieran los criterios relativos a los tres puntos del apartado A.

### *1.2.2. Conceptualización del TEA en la CIE-11*

La versión 11 de la CIE también plantea las mismas dos categorías de síntomas nucleares, subrayando así la importancia de examinar sensibilidades ante estímulos sensoriales, algo que a pesar de presentarse comúnmente entre las personas con autismo, no fueron incluidas en clasificaciones previas. A diferencia del DSM-5, la descripción del TEA contemplada en la CIE-11 es menos prescriptiva, señalando que “las manifestaciones pueden incluir las siguientes” y proporcionando una lista de siete ítems que incluyen ejemplos que se corresponden con los tres requisitos del DSM-5. En segundo lugar, el listado de ítems referentes a patrones repetitivos e inflexibles del DSM-5 está dominado por síntomas que suelen encontrarse tanto en el TEA como en la discapacidad intelectual (DI) (ej., girar objetos, preocupación o fuerte vinculación con objetos raros, oler o tocar objetos de manera excesiva, ecolalia). Por su parte, los ejemplos que proporciona la CIE-11 son más característicos de individuos sin DI, que anteriormente eran diagnosticados con síndrome Asperger, pero ahora se engloban dentro del espectro del autismo. De nuevo en este apartado el DSM-5 es más prescriptivo que la CIE-11 ya que exige la presencia de dos ítems de una lista de cuatro mientras que la CIE-11 proporciona una lista de siete como ejemplo.

A pesar de las diferencias comentadas, tanto la CIE-11 como el DSM-5 reconocen criterios similares en su conceptualización del autismo como una categoría amplia (espectro) que abarca presentaciones muy diferentes. La edad de comienzo del TEA se sitúa en el período temprano de desarrollo. Además, los distintos trastornos del desarrollo

han desaparecido, integrándose ahora en una sola categoría ya que la distinción entre subtipos parece tener una validez diagnóstica dudosa o representar una variación cuantitativa más que cualitativa. Ambas clasificaciones añaden distintos especificadores en el diagnóstico de TEA con los que se intenta tener en cuenta la notable heterogeneidad en la presentación del trastorno, no obstante, todavía hay escasas investigaciones que apoyen la utilidad de los especificadores o que demuestren que éstos son los especificadores correctos. Es probable que éstos potencien estudios futuros que clarifiquen la heterogeneidad entre los individuos con TEA y la disparidad en el curso evolutivo. En este sentido, ahondar en el conocimiento de las trayectorias evolutivas del TEA puede proporcionar una información clínica más rica para la identificación de subgrupos dentro del trastorno y guiar el abordaje terapéutico.

En cualquier caso, el sistema categorial que proponen los sistemas de clasificación (DSM-5 y CIE-11) no está exentos de críticas. En los últimos años ha tomado relevancia una forma de clasificar psicopatología en base a dimensiones, sin aplicar puntos de corte. Algunos expertos en autismo (Mandy, Charman & Skuse, 2012; Noordhof et al., 2015) proponen un enfoque dimensional más amplio, el constructo de “síntomas relacionados con el autismo”, desde el que se entiende el TEA como una dimensión general con diferencias individuales más que una dimensión específica. Desde esta perspectiva dimensional, todos los individuos, tanto si llegan al punto de corte o no, son descritos en términos de hasta dónde están afectados en amplios dominios.

### **1.3. Manifestaciones clínicas nucleares: descripción y evaluación**

Existe una gran heterogeneidad en la presentación clínica del TEA de acuerdo con la etapa del desarrollo, la capacidad intelectual y el nivel de lenguaje del individuo, entre otros aspectos. No obstante, hay un conjunto de síntomas muy diversos que se consideran definatorios y éstos son:

- Dificultades en la comunicación verbal y no verbal, incluyendo la falta de comprensión del lenguaje pragmático, las ironías y las metáforas; falta de adecuación al contexto social; uso reducido de gestos, miradas y otras modalidades no verbales para comunicarse. Los niños con retrasos específico del lenguaje, a diferencia de niños con TEA, muestran mecanismos de compensación para comunicarse mediante el uso de gestos, señas, etc.
- Interacción social limitada definida por escasa competencia para iniciar y mantener conversaciones recíprocas con personas del entorno próximo y con desconocidos, poco interés por terceros y por compartir experiencias, escasa comprensión de los

comportamientos, sentimientos, necesidades y puntos de vista de los demás.

- Intereses restringidos e inusuales de gran intensidad que interfieren en su relación con los demás al ser temas altamente específicos y que difícilmente comparten otras personas. A diferencia de los niños con un desarrollo típico, en el TEA los intereses se caracterizan por la perseveración, la falta de flexibilidad y la ausencia de calidad social.
- Procesamiento sensorial atípico que puede manifestarse como hiper o hiposensibilidad en modalidades auditivas, táctiles, visuales, de dolor o temperatura.
- Movimientos o verbalizaciones estereotipadas y repetitivas.
- Rigidez cognitiva y adherencia a rutinas o rituales poco funcionales con reacciones emocionales extremadas y disruptivas ante pequeños cambios o imprevistos.
- Poca capacidad de imitación y simbolización junto a un pensamiento concreto y literal, que en la infancia conlleva un juego repetitivo y poco creativo, ajeno al intercambio social.

El diagnóstico del TEA se realiza desde un enfoque multidisciplinar donde distintos profesionales aportan su evaluación (por ejemplo, informes recogiendo las competencias académicas, el procesamiento sensorial, las habilidades lingüísticas, etc.) y se fundamenta en tres pilares (Constantino & Charman, 2016):

1) Conocimiento de la historia clínica: anamnesis detallada donde consten los antecedentes médicos familiares y personales, datos pre y perinatales, datos psicosociales, así como una historia evolutiva y del neurodesarrollo.

2) Identificación de la sintomatología: utilizando entrevistas a los padres o los cuidadores y la observación directa de los niños. El cuestionario modificado de detección temprana de autismo (M-CHAT) (Robins et al., 2014) y el cuestionario de la comunicación social (SCQ) (Rutter, Bailey & Lord, 2003) son algunos de los instrumentos más utilizados para un primer cribado, definido como una evaluación formal, breve y estandarizada. Posiblemente el uso extendido de procedimientos de cribado permitiría reducir la edad de diagnóstico del trastorno que está situado en un tiempo medio de 60.5 meses (van't Hof et al., 2021). Por otra parte, la entrevista para el diagnóstico de autismo-revisada (ADI-R) (Lord, Rutter & Le Couteur, 1994) y la escala de observación para el diagnóstico del autismo (ADOS) (Lord, Rutter, DiLavore & Risi, 1999), por su alta especificidad y sensibilidad, son consideradas pruebas "gold standard" en el proceso diagnóstico de autismo y requieren formación específica para su aplicación. No obstante, no es necesario realizar estas pruebas para el diagnóstico en aquellos casos en los que las manifestaciones



clínicas sean claras y evidentes de TEA, lo que en la práctica clínica permite acortar la lista de espera y ofrecer intervención temprana. Se ha comprobado que cuando ambas pruebas se utilizan conjuntamente alcanzan niveles de exactitud diagnóstica de TEA del 80.8 % (Falkmar et al., 2013). En otros estudios que compararon datos estadísticos para ADI-R, ADOS y la escala de valoración del autismo (CARS) (Schopler et al., 1998) se encontró que el ADOS tuvo la sensibilidad más alta y el CARS la especificidad más alta (Randall et al., 2018). Existen otros instrumentos específicos validados para evaluar las capacidades cognitivas, el funcionamiento adaptativo y el lenguaje que resultan de utilidad para guiar el diseño de un plan terapéutico individualizado. En la tabla 1 se recogen las características de las herramientas de detección y evaluación más empleadas (extraída de Fuentes, Hervás & Howlin, 2021).

**Tabla 1.** Instrumentos de evaluación

<b>Entrevistas</b>		
Entrevista diagnóstica de autismo-revisada (ADI-R) (Lord, Rutter & Le Couteur, 1994)	Niños (con edad mental >24m) y adultos	Evalúa comunicación (C), interacción social recíproca (ISR), lenguaje, juego, rituales, conducta e intereses restringidos y repetitivos (CIRR)
Entrevista diagnóstica para los trastornos sociales y de la comunicación (DISCO) (Wing, 2002)	Niños y adultos	Evalúa desarrollo en los primeros años, habilidades actuales (C, ISR, imitación, imaginación, autonomía), sueño y otros síntomas psiquiátricos
Entrevista diagnóstica y dimensional del desarrollo (3di) (Skuse et al., 2004)	Niños (>3a) y adultos	Evalúa dimensionalmente la frecuencia y gravedad de C, ISR, CIRR y síntomas psiquiátricos
<b>Herramientas de observación</b>		
Escala de observación para el diagnóstico del autismo (ADOS-2) (Lord et al., 2012)	Niños (>12m) y adultos	Evalúa C, ISR, juego, CIRR y otro tipo de conductas concretas
Escala de valoración del autismo infantil (CARS-2) (Schopler et al., 2010)	Niños (>24m) y adultos	Evalúa relación social, imitación, respuesta emocional, visual y auditiva, uso del cuerpo, del gusto, del tacto, comunicación verbal y no verbal, nivel de actividad
<b>Cuestionarios de cribado TEA</b>		
Cuestionario modificado de detección temprana de autismo (M-CHAT) (Robins et al., 2009)	Niños pequeños (18m-30m)	Evalúa síntomas positivos y negativos de TEA
Cuestionario de la comunicación social (SCQ) (Rutter, Bailey & Lord, 2003)	Niños (edad mental >24m)	Diseñado para screening que acompañe a ADI-R
Escala de congruencia social (SRS) (Constantino & Gruber, 2005)	Niños y jóvenes (4-18a)	Evalúa cognición social, C, motivación social y conciencia social

<b>Instrumentos de evaluación específicos</b>		
Escalas de inteligencia Wechsler para niños (WISC-IV) (Wechsler, 2003)	Niños y adolescentes (6-16a)	Proporciona un cociente intelectual verbal, manipulativo y total
Escala de comportamiento adaptativo de Vineland (VABS-II) (Sparrow et al., 2005)	Bebés, niños y adultos	Evalúa comunicación, socialización y habilidades de la vida diaria
Cuestionario CCC-2 (children's communication checklist) (Bishop, 2003)	Niños y adolescentes (5-16a)	Evalúa estructura lingüística (habla, sintaxis, semántica y coherencia) y pragmática (iniciación, lenguaje estereotipado, comunicación no verbal y uso del contexto)

3) Diagnóstico diferencial y confirmación diagnóstica: es imprescindible descartar que los síntomas identificados no se expliquen mejor por otras causas médicas. El diagnóstico diferencial comúnmente incluye la discapacidad intelectual, el retraso global del desarrollo, el trastorno de la comunicación social, el trastorno del lenguaje, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno de apego reactivo. En determinados casos pueden ser necesarias pruebas complementarias como genética molecular, electroencefalogramas o estudios metabólicos para evaluar patología somática coexistente.

#### **1.4. Epidemiología**

La prevalencia de los TEA ha incrementado significativamente en los últimos años, principalmente debido a un mayor conocimiento del trastorno, a las modificaciones en los criterios diagnósticos y al desarrollo de instrumentos de evaluación más elaborados que están permitiendo identificar casos TEA de menor gravedad (Aggermaes, 2018). El incremento observado en el diagnóstico del TEA en la infancia constituye un asunto de interés público debido al uso frecuente de servicios de salud mental o de otros recursos sanitarios y de educación especial que necesita por sus características, con cifras que se sitúan en 87 % y 71 % respectivamente (Louwerse, Eussen & Van der Ende, 2015).

En cuanto a cifras concretas, estudios epidemiológicos realizados en Europa señalan una prevalencia de 1:100 (Autism-Europe, 2015), mientras que investigaciones realizadas en EE.UU. aportan una prevalencia de 1:54 niños (Centers for Disease Control and Prevention CDC, 2020) o concretamente 1:44 en niños de 8 años (Maenner et al., 2021). Un reciente trabajo, en base a datos epidemiológicos recogidos en 37 países, reporta una prevalencia media de 0.97% en niños en educación primaria (Fombonne, MacFarlane & Salem, 2021). En nuestro país las cifras de prevalencia son similares, 1.55%

en edad preescolar (3-5 años) y 1% en edad escolar (10-12 años) (Morales-Hidalgo, et al., 2018). Asimismo, se ha publicado el protocolo de una revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo será evaluar estudios de prevalencia de autismo en niños, adolescentes y adultos en España (Catalá et al., 2019).

El incremento de casos evidenciado en los últimos años se ha observado fundamentalmente en el subgrupo sin discapacidad intelectual que se corresponde con dos tercios de la población total con autismo (Baio et al., 2018). La cifra coincide con la revisión sistemática de 71 estudios que cifró en un 33% el porcentaje de casos de autismo con co-ocurrencia de discapacidad intelectual (Zeidan et al., 2022). En paralelo se ha producido un aumento relativo de casos de TEA en niñas y mujeres, aunque la proporción varón/mujer es cercana al 3:1 (Loomes, Hull & Mandy, 2017) con datos recientes arrojando una ratio de 4:2 (Zeidan et al., 2022). Los estudios sugieren que el sexo femenino podría moderar la expresión fenotípica de los TEA. Las niñas y mujeres con TEA sin DI parecen “camuflar” sus déficits conversacionales y mostrar una mayor capacidad para adecuarse al entorno social (de Giambattista et al., 2021) aparentando disponer de mayores habilidades sociales que los varones. Las potenciales diferencias en comunicación social verbal, posible reflejo de las diferencias biológicas en la motivación social a favor de las mujeres con TEA, podrían estar contribuyendo a la infra detección y diagnóstico tardío de autismo en la población femenina (Cola et al., 2020; Hervás, 2022). Sin embargo, un reciente metaanálisis evidencia que los instrumentos de evaluación empleados en el proceso diagnóstico no recogen las diferencias en comunicación e interacción social entre varones y mujeres con autismo (Wood-Downie et al., 2021).

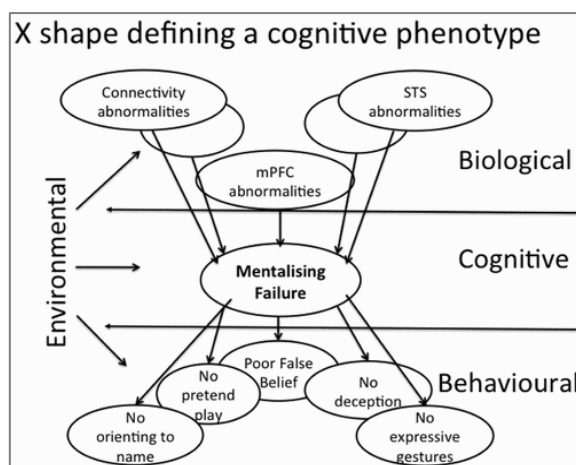
### **1.5. Etiología del TEA**

A pesar de no conocerse con certeza las causas del autismo, décadas de investigación arrojan un modelo descriptivo del TEA desde una perspectiva multifactorial, integrando factores genéticos, epigenéticos y ambientales que actúan de forma interdependiente (Hertz-Picciotto, Schmidt & Krakowiak, 2018). A ello se suman las teorías cognitivas aportando un sustrato explicativo de las manifestaciones conductuales características que se observan en el autismo.

La comunidad científica ha acogido una visión compleja de los trastornos del neurodesarrollo que se fundamenta en el modelo cognitivo interdisciplinar de Uta Frith (1999/2012; Morton and Frith, 1995). El modelo explicativo supone el análisis de las manifestaciones del TEA en relación con factores cognitivos y neurobiológicos. Desde ese presupuesto, incluye tres niveles que ilustran la interrelación entre cerebro y

comportamiento, y facilita la descripción de fenotipos. En la figura del modelo de Frith (Figura 1) se representa el modelo con los diferentes niveles de análisis (biológico, cognitivo y comportamental) y las relaciones causales que pueden establecerse entre ellos. Más adelante se comentará con mayor detalle la teoría cognitiva de Frith, Teoría de la Débil Coherencia Central, que compone el nivel cognitivo de este modelo interdisciplinar.

**Figura 1.** Modelo explicativo interdisciplinar del TEA elaborado por Uta Frith



### 1.5.1. Bases genéticas y neurobiológicas del autismo

El primer estudio de autismo con gemelos (Folstein & Rutter, 1977) fue innovador al destacar la importancia de los efectos genéticos en la etiología del autismo. A lo largo de los años se han ido sumando numerosas investigaciones dando soporte a esta perspectiva como por ejemplo un metaanálisis de siete estudios con gemelos donde las correlaciones para los gemelos monocigóticos fueron casi perfectas (.98) mientras que en gemelos dicigóticos estaban en torno al .50. (Tick et al., 2016).

Se conocen más de cien genes implicados en el desarrollo del autismo que concurren en algunos de los siguientes procesos celulares: codifican proteínas implicadas en la remodelación de la cromatina y factores de transcripción genética (De Rubeis et al., 2014), intervienen en mecanismos responsables de la poda neuronal y de la neurogénesis, especialmente durante la infancia y primera niñez (Sanders, 2015).

La heterogeneidad en la clínica del autismo es el reflejo de una compleja arquitectura cerebral que involucra varios tipos de variantes que van desde mutaciones puntuales a variantes con un número extenso de copias, ya heredadas o bien espontáneas (*de novo*). Las variantes comunes heredadas que actúan en conjunto e individualmente parecen tener más peso en la etiología del autismo (Havdahl et al., 2021). El estudio de

Grove et al. (2019) en el que participaron más de 18.000 individuos con TEA y 27.000 sin TEA, identificó 12 regiones del genoma que albergan variantes comunes vinculadas con el autismo.

En base a los hallazgos científicos, algunos expertos en autismo han comentado que es un trastorno de los más heredables y con un origen típicamente multifactorial (Thapar & Rutter, 2021). No obstante, como el TEA frecuentemente aparece con otros trastornos del neurodesarrollo, como el TDAH o la discapacidad intelectual, puede resultar difícil discernir qué variaciones son responsables de los fenotipos de la coocurrencia.

### *1.5.2. Factores ambientales*

Investigaciones en neurociencia han señalado “ventanas críticas de vulnerabilidad” durante el desarrollo fetal, la infancia y la adolescencia. Los autores del proyecto TENDR (Bennet et al., 2016) identificaron sustancias tóxicas que suponen un factor de riesgo para los trastornos del neurodesarrollo (TEA, TDAH, DI o de aprendizaje): pesticidas, contaminantes relacionados con la combustión (nitrógeno, dióxido de carbono, etc.), plomo, mercurio, entre otros. Desafortunadamente se trata de elementos químicos usados habitualmente en los productos que se consumen y tienen abundante presencia en el ambiente.

La reciente revisión de Carlsson et al. (2022) ha recogido evidencia vinculando una serie de factores a mayor riesgo de TEA: edad paternal avanzada, bajo peso al nacimiento, problemas perinatales, hipoxia y estrés respiratorio. Asimismo, se han identificado otros factores de riesgo referentes a características específicas del entorno familiar. Los niños criados en condiciones de pobreza presentan un volumen reducido en un amplio espectro de regiones cerebrales corticales y subcorticales comparados con sus iguales, efectos que son más acusados a medida que las familias son más pobres (Boat & Wu, 2015). Por otro lado, no se han constatado como factores de riesgo de autismo la vacuna trivírica, el tabaquismo materno o la exposición a timerosal (Modabbernia et al., 2017). En cuanto a los síntomas TDAH, también se ha confirmado el relevante papel que tienen los factores ambientales en su expresión (Iranzo et al., 2019).

En resumen, las investigaciones epidemiológicas han comenzado a dilucidar qué factores ambientales pueden estar involucrados en la etiología de los TND y en concreto del TEA, pero queda camino por recorrer para profundizar en como estos factores interactúan con la predisposición genética.

### *1.5.3. Teorías cognitivas*

Las teorías cognitivas tratan de encontrar un déficit cognitivo que subyazca y explique las alteraciones nucleares presentes en el autismo. Entre ellas, la Teoría de la Mente, el déficit en el funcionamiento ejecutivo, la débil coherencia central y la teoría de la mente enactiva son las que han tenido mayor influencia y difusión.

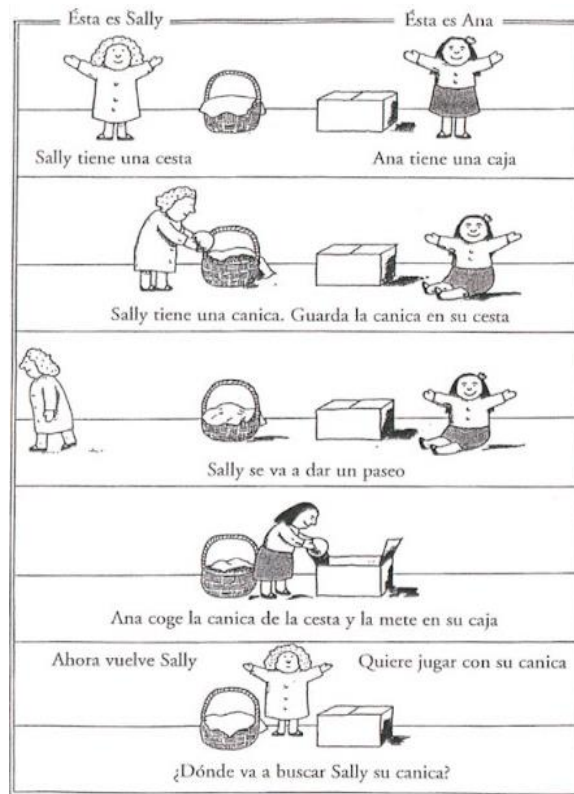
#### *Déficit en Teoría de la Mente*

El término Teoría de la Mente (ToM) fue utilizado por primera vez por Premack y Woodruff (1978) para designar la capacidad de atribución de estados mentales a uno mismo y a los demás (Premack & Woodruff, 1978). Los estados mentales abarcan los deseos, las intenciones, las creencias, los pensamientos y las emociones (Nader-Grosbois & Day, 2011). En niños con desarrollo típico se objetiva que la mayoría adquieren una comprensión de estados mentales propios y de otros en torno a los cinco años de edad (Peterson, Wellman & Slaughter, 2012).

Baron-Cohen, Leslie y Frith (1985) propusieron que los déficits en comunicación social que acarrearán notables dificultades interpersonales en entornos sociales como el colegio o la familia se podían explicar por un déficit cognitivo en la representación de estados mentales (Baron-Cohen, Leslie & Frith, 1985). Los niños con autismo tendrían una pobre ToM con incapacidad para atribuir a los demás estados mentales independientes de los suyos propios, resultando en erróneas predicciones y explicaciones de los comportamientos de terceros. Para apoyar su teoría realizaron un estudio que consistía en aplicar a un grupo de niños con autismo la siguiente tarea de falsa creencia: un personaje, Sally, guarda su canica en una cesta y sale de la habitación. A continuación, otro personaje, Ana, saca la canica de la cesta y la esconde en una caja.

Al preguntar a los participantes donde buscará Sally su canica cuando vuelva, encontraron que el 80% de los niños con autismo dieron una respuesta incorrecta, indicando su dificultad para darse cuenta que Sally actuará siguiendo su creencia (que su canica está en la cesta), y no la realidad (que la canica ahora está en la caja). Estos resultados les condujeron a afirmar que la falta de habilidades mentalistas sería la base del déficit en la comunicación social de los niños con autismo. También podría explicar las dificultades que tienen para conversar al no entender que otras personas pueden adoptar una perspectiva mental diferente a la propia, así como las dificultades para el juego simbólico que requiere distinguir entre la realidad y la representación de la misma (Baron-Cohen, 1995).

**Figura 2.** Tarea de falsa creencia de Happé



A pesar de que el déficit en Teoría de la Mente ha sido ampliamente aceptado, en los últimos años han surgido opiniones discrepantes señalando que dicho déficit no es universal en el autismo y que, por lo tanto, no hay suficiente sustento para considerar que explique las alteraciones en comunicación social, manifestaciones nucleares necesarias para el diagnóstico del autismo (American Psychiatric Association, 2013). Happé (1995) subrayó que en el autismo no hay una ausencia de Teoría de la Mente sino más bien un retraso, y la edad verbal predice la capacidad para superar tareas de falsa creencia. Por otra parte, no se ha constatado una asociación entre el déficit en ToM y la severidad del déficit comunicativo y social. Por último, esta teoría no aporta una explicación sobre el segundo bloque de manifestaciones nucleares del autismo, los intereses restringidos y repetitivos.

### Teoría de la Disfunción Ejecutiva

El origen de la teoría de la disfunción ejecutiva como explicación cognitiva del autismo data 1978, con los trabajos de Damasio y Maurer; observaron que las personas con autismo exhiben un comportamiento similar al de aquellos con daños en el lóbulo frontal, esto es dificultades en la planificación y en la interacción social, lo que les condujo

a plantear la hipótesis de que la sintomatología en el autismo podría ser debida a un déficit en el funcionamiento ejecutivo (FE) (Damasio & Maurer, 1978). En concreto, la disfunción ejecutiva se relaciona tanto con alteraciones en la comunicación social como con inflexibilidad cognitiva, perseveración y comportamientos repetitivos (De Vries & Geurts, 2012).

Los primeros estudios sobre FE en individuos con TEA fueron sintetizados en una revisión de Pennington y Ozonoff (1996). En la última década la literatura científica ha señalado que existe una disfunción ejecutiva extensa que afecta entre un 30% y un 70% de niños con TEA (Geurts, Sinzing, Boot & Happé, 2014). Los fallos en memoria de trabajo, inhibición, planificación y la rigidez cognitiva serían los aspectos con mayor deterioro, incluso en los individuos con TEA sin discapacidad intelectual. No obstante, existe una variabilidad interindividual significativa, que constituye una oportunidad para delimitar subtipos dentro del espectro y puede contribuir a seleccionar mejor las estrategias de evaluación e intervención (Demetriou et al., 2019).

Las funciones ejecutivas involucradas en la regulación conductual (flexibilidad, inhibición y control emocional) tienen un papel predictor del funcionamiento social en la infancia en general, mientras que las FE metacognitivas (planificación y memoria de trabajo) parecen predecir déficits sociales en niños con TEA (Leung, Vogan, Powell, Anagnostou & Taylor, 2016). El valor predictor del FE en el TEA se cree que se asocia a las habilidades de la Teoría de la Mente (Jones et al., 2018), en base a que el desarrollo del FE influye marcadamente en el desarrollo de habilidades de mentalización (Pellicano, 2010) y habilidades adaptativas (Pugliese et al., 2016).

### *Teoría de la Coherencia Central Débil*

Esta teoría explica el autismo como dificultad para integrar la información, focalizando en exceso la atención en los detalles en menoscabo del procesamiento global (Frith, 2003; Frith, Happé & Siddons, 1994). Las personas con autismo tienen dificultades para reconstruir o integrar todos los detalles y conferir significado global a una situación. No son capaces de conectar la nueva información con la información del almacén de memoria con lo cual la comprensión se restringe en gran medida a lo que se percibe en un momento concreto. En cierto modo es como si procesaran las piezas que componen un rompecabezas sin hacer la integración para construir la figura completa que representan. El éxito en la toma de decisiones de los niños con TEA, a diferencia de niños con DT, tiene menor relación con la información del contexto (Sahuquillo-Leal et al., 2020).



La principal fortaleza de esta teoría es que aporta elementos explicativos sobre características sociales como no sociales del autismo (por ejemplo, la suma atención a detalles y la obsesividad). Sin embargo, como ocurre con las otras teorías previamente comentadas, se conoce que la coherencia central débil no ocurre de forma universal en el autismo y que no puede dar una explicación para toda la clínica nuclear característica del TEA (South, Ozonoff & McMahon, 2007).

### *Teoría de la Mente Enactiva*

Klin, Jones, Schultz y Volkmar (2003) desarrollaron esta teoría tomando como base conceptual nociones de la neurociencia cognitiva corporeizada. Ésta sostiene que la cognición surge a partir de las experiencias corpóreas en lugar de la representación mental, de forma que las experiencias de interacción social darían anclaje a la cognición social (Wilson, 2002). Curiosamente las personas con TEA, a pesar de haber recibido entrenamiento en habilidades sociales, presentan una falta de concordancia entre el conocimiento social teórico y la aplicación del mismo en situaciones cotidianas (Klin et al., 2003). La teoría de la mente enactiva se centra en ahondar en las posibles explicaciones para esta discrepancia.

Desde este enfoque, una persona con una cognición y funcionamiento social óptimos es capaz de captar en cada encuentro social los elementos esenciales y realizar ajustes continuos en respuesta al transcurso de la interacción con los demás. Sin embargo, en el autismo la cognición social es deficitaria, observándose una respuesta nula o parcial a estímulos sociales junto a una preferencia por estímulos físicos desde etapas tempranas del desarrollo. La baja predisposición a intercambios sociales acarrea una falta de experiencias sociales que limitará que adquieran herramientas imprescindibles para adquirir un buen razonamiento social y desenvolverse en situaciones cotidianas. Por tanto, las dificultades de las personas con autismo para llevar a la práctica las habilidades sociales que han sido aprendidas de manera teórica se explican con la teoría de la mente enactiva (Klin et al., 2003).

## Comorbilidad psiquiátrica en el TEA

---

## **2.1. Comorbilidad psiquiátrica en el TEA. Importancia de la asociación con TDAH**

La literatura especializada subraya el riesgo que supone el TEA para la co-ocurrencia de otra patología psiquiátrica. Desde muy pronto, las personas con TEA tienen que enfrentarse a muchos retos. Las dificultades en el día a día que afrontan las personas con TEA podrían contribuir a la aparición de otros trastornos (por ejemplo, las reacciones negativas que reciben al tratar de relacionarse con otras personas propiciarían un trastorno de ansiedad social) (Kreiser & White, 2014). El riesgo de inadaptación escolar, que se suele producir ya en preescolar, aumenta debido al elevado porcentaje de trastornos psiquiátricos comórbidos y una pobre conducta adaptativa.

El diagnóstico de comorbilidades es complejo debido por una parte a la superposición de los síntomas con otras entidades, sobre atribuyéndolos al autismo (Cervantes & Matson, 2015), y por otro lado a las limitaciones lingüísticas y mentalistas (Lai & Baron-Cohen, 2015) que les impiden identificar y expresar con exactitud sus síntomas. No obstante, un corpus de literatura pone de manifiesto que las personas con TEA presentan más probabilidad de presentar otros trastornos psiquiátricos que las personas con un desarrollo neurotípico (White, Maddox & Mazefsky, 2020). A fin de explicar este hecho se han postulado distintas hipótesis. La “fenocopia” basada en que la co-ocurrencia se debe a que los síntomas de un trastorno mimetizan los síntomas del otro. De esta manera los tics, por ejemplo, erróneamente se consideran actividad motora excesiva y se atribuyen al TDAH. Otra hipótesis es que ambas condiciones comparten una etiología común, siendo la comorbilidad un subtipo fenotípicamente distinto. Por último, la visión más extendida es que la comorbilidad refleja un componente aditivo de diagnósticos separados. No obstante, se considera necesario que futuros estudios continúen profundizando en estas asociaciones.

Una larga lista de los problemas psiquiátricos y conductuales que suelen presentarse asociados con el TEA fueron descritos por muchos investigadores en los años 80 (conducta compulsiva, hiperactividad, ansiedad de separación, rituales, pobre atención, autolesiones, irritabilidad, tics). Recientemente, Lai et al. (2019) han realizado un metaanálisis con el objetivo de estimar las principales comorbilidades psiquiátricas en la población general con TEA, destacando el TDAH como el trastorno co-ocurrente más frecuente (ver tabla 2).

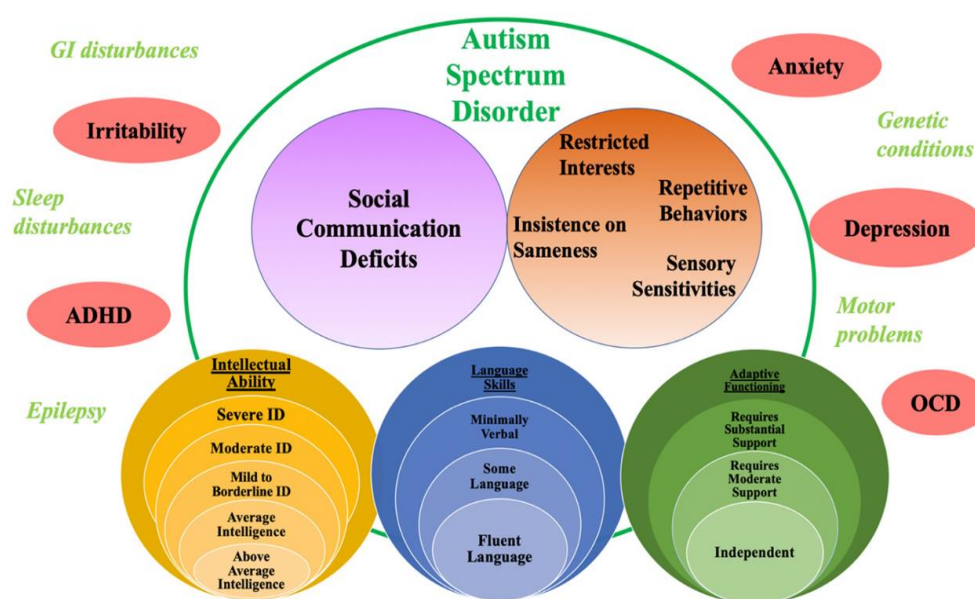
**Tabla 2.** Incidencia de los trastornos psiquiátricos en las personas con TEA.  
Fuente tomada de Lai et al., 2019

Patología Psiquiátrica	Tamaño muestral total	Rango de edad	Prevalencia
T. por déficit de atención e hiperactividad	210249	7-72	28%
T. ansiedad	169829	-	20%
T. del sueño	190963	-	13%
T. de conducta	140946	-	12%
T. depresivos	162671	-	11%
T. obsesivo-compulsivo	53243	0-30	9%
T. bipolar	153192	17-72	5%

La co-ocurrencia de otras patologías psiquiátricas impacta significativamente en el desarrollo de las personas con TEA al acentuar los déficits nucleares y añadir más dificultades en el funcionamiento adaptativo (Tavernor, Barron, Rodgers & Mcconachie, 2013). Por esta razón, diversas investigaciones señalan la relevancia que tiene el conocimiento de los trastornos o síntomas comórbidos más frecuentes en la población infantil con autismo para implementar programas de identificación temprana y prevención (Kerns, Renno, Storch, Kendall & Wood, 2017).

Rosen, Lord y Volkmar (2021) han revisado los avances en el conocimiento del autismo 40 años después del DSM-III. Los autores ofrecen una representación gráfica clara del solapamiento de síntomas nucleares del autismo, los especificadores (lenguaje, inteligencia, funcionamiento adaptativo) y otros síntomas que no corresponden al diagnóstico de TEA aunque suelen presentarse asociados al trastorno (Figura 3).

**Figura 3.** Categorías y dimensiones para síntomas del TEA, especificadores y síntomas de no-TEA (tomado de Rosen, Lord & Volkmar, 2021)



## 2.2. La co-ocurrencia de TEA y TDAH

El TEA y el TDAH pueden compartir algunas manifestaciones, aunque se trata de dos trastornos cuyos síntomas nucleares, algunas características fenotípicas y sobre todo los criterios diagnósticos son diferentes. Los síntomas fundamentales del TEA incluyen dificultades en la interacción social, así como la presencia de patrones de comportamiento, actividades e intereses repetitivos y estereotipados, mientras que el foco del TDAH se sitúa en la inatención, hiperactividad e impulsividad.

La posible co-ocurrencia de TEA y TDAH no fue reconocida oficialmente hasta la publicación del DSM-5. La asociación entre ambos trastornos oscila entre 20% y 70% (Joshi et al., 2017; Llannes et al., 2020; Lyall et al., 2017), aportando los últimos datos porcentajes de asociación que superan el 40% (Rong et al, 2021). Las variaciones pueden deberse a las diferencias en la edad de los participantes en los estudios, de manera que los síntomas propios de TDAH son más evidentes después de la primera infancia y, por consiguiente, pueden distinguirse mejor (Sonuga-Barke & Halperin, 2010). Así mismo, el efecto de la edad se denota en la asociación de TEA y rasgos de TDAH, con porcentajes y gravedad de problemas de inatención e impulsividad inferiores en los subgrupos con menos edad (Horowitz & Matson, 2015). Por otra parte, las investigaciones han aplicado criterios con distinto grado de gravedad en lugar de basar el diagnóstico en la presencia del síntoma o en diagnósticos anteriores estrictos y, lógicamente en niños con TEA que han sido remitidos a servicios psiquiátricos aumentará la incidencia del trastorno de atención (Turygin et al., 2013). El tipo de informantes, así como las características de la muestra, como la procedencia clínica o comunitaria y el desarrollo cognitivo (CI), son otros factores a tomar en cuenta.

En general, aunque existe cierto solapamiento entre la expresión fenotípica del TEA y del TDAH, el DSM-5 considera que constituyen entidades diferenciadas y que la expresión fenotípica del TDAH es similar en niños con y sin TEA (Leitner, 2014). De hecho, entre las hipótesis que tratan de explicar la alta co-ocurrencia entre TEA y TDAH, la más probable se fundamenta en la existencia de una etiología subyacente común, con evidencias de factores de riesgo genético compartido. Numerosos estudios de familias han revelado que los familiares de pacientes con TEA o con TDAH despliegan con frecuencia características del otro trastorno (Martin et al., 2014). Se ha demostrado que la alteración de procesos neuroevolutivos desempeña un papel fundamental en los TND, sobre todo la formación de sinapsis y la remodelación y proliferación de la red neurológica, causando problemas en la conectividad y neurofisiología. En consecuencia, entidades como el TEA y el TDAH que actualmente son definidas con una perspectiva categórica, están empezando

a ser consideradas como parte de un continuum en los trastornos del neurodesarrollo causados por una variedad amplia de disfunciones celulares y moleculares (Kiser, Rivero & Lesch, 2015).

Cada vez es más abundante la literatura que sugiere que la presencia de manifestaciones clínicas de TDAH en niños con TEA podría incrementar la gravedad de la sintomatología autista, así como las dificultades en el funcionamiento ejecutivo, teoría de la mente (ToM), habilidades adaptativas y mayor número de psicopatologías co-ocurrentes. El estudio del diagnóstico de TDAH en niños con TEA y su repercusión en los resultados del desarrollo en la adolescencia es uno de los objetivos de esta tesis y, por ello, dedicaremos un comentario a las investigaciones en torno al tema. En líneas generales nos basaremos en la evidencia empírica aportada por una reciente revisión sistemática que realizamos (Rosello et al., 2021) en la que se incluyeron 34 artículos publicados entre 2014 y 2020 sobre manifestaciones cognitivas, socio/adaptativas y conductuales en niños y adolescentes con un diagnóstico TEA+TDAH.

### *2.2.1. Manifestaciones cognitivas de la co-ocurrencia TEA+TDAH. Funciones Ejecutivas (FE)*

Los trabajos centrados en la memoria de trabajo aportaron resultados diversos. En el índice de memoria de la escala WISC-IV los niños con TEA+TDAH tuvieron un rendimiento significativamente más pobre comparados con niños sólo con TEA- (Colombi & Ghaziuddin, 2017), lo que indica que tenían menos capacidad para manipular la información durante un período de tiempo. Sin embargo, en otros casos no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (Ng et al., 2019; Salunkhe et al., 2018). La administración de medicación o la aplicación de tareas computarizadas motivadoras para el TDAH en esos trabajos podrían explicar la inconsistencia de los resultados.

El grupo TEA+TDAH presenta más dificultades atencionales; en las tareas de rendimiento continuo se muestra menos juicioso cometiendo más errores de omisión que el grupo TEA- (Lundervold et al., 2016). Igual patrón de déficit se aprecia en conductas de atención en la vida diaria estimadas por los padres (Ng et al., 2019). Las dificultades para cambiar el foco atencional en pruebas de tiempo de reacción ha sido igualmente un factor diferenciador entre los grupos con y sin TDAH (Gargaro et al., 2018).

La flexibilidad cognitiva ha sido valorada con el test de clasificación de cartas de Wisconsin, analizando las puntuaciones en el segundo estadio en el que las cartas son clasificadas de nuevo a fin de evaluar la efectividad que aporta la experiencia extraída del primer estadio y las instrucciones que recibe el examinado. En síntesis, los hallazgos mostraron que los individuos más jóvenes con TEA+TDAH tienen problemas de atención

sostenida, mientras que los mayores tienen problemas de impulsividad lo que parece protegerles de la rigidez conductual característica del TEA (Kado et al., 2020). Por consiguiente, la impulsividad que es característica del TDAH puede contrarrestar con el tiempo la rigidez observada en el TEA, y favorecer la flexibilidad cognitiva.

La presencia de TDAH junto a TEA tiene un impacto sobre la inhibición que se evidencia por la variabilidad y el incremento en el tiempo de reacción a través de disti

ntas tareas neuropsicológicas (Biscaldi et al., 2016; Salunkhe et al., 2021). Incluso en TEA+TDAH, en comparación con TEA-, empeora la variabilidad en tareas lentas y sin incentivos por lo que este indicador ha sido propuesto como un marcador potencial de la co-ocurrencia TEA y TDAH (Tye et al., 2016). Puesto que los niños con TEA+TDAH tienen más dificultad para inhibir respuestas conductuales, es necesario dedicar una consideración especial a la inhibición en el marco de los objetivos de evaluación y de intervención.

Dos cuestiones interesantes que merecen ser analizadas son: 1) si la sintomatología de TDAH asociada al TEA constituye un riesgo para menor rendimiento en tareas cognitivas de atención selectiva y sostenida, memoria inmediata, impulsividad/inhibición y 2) determinar si la gravedad de la sintomatología autista está asociada con niveles más altos de inatención e impulsividad. Los hallazgos al respecto (Mansour et al., 2021) apuntaron a que la mayor gravedad en síntomas de TDAH estaba asociada con peor rendimiento en todas las medidas cognitivas, incluso por encima de lo que se habría predicho en base a la edad mental. En contraposición, la gravedad de TEA no explicó un porcentaje de la varianza en ninguna de las medidas cognitivas investigadas. En definitiva, se diría que los síntomas comórbidos de TDAH pueden añadir problemas en estos dominios cognitivos más allá de lo que comporta el TEA.

Otro asunto relevante consiste en profundizar en las relaciones entre los déficits en funciones ejecutivas concretas y la gravedad del TEA, TDAH o TEA+TDAH. Los hallazgos en este sentido (Lee et al., 2021) en principio sugieren que las estimaciones de FE de padres y profesores (excepto cambio y control emocional) mantienen una relación consistente con la gravedad de los síntomas de TDAH, pero no con la gravedad del TEA. Por consiguiente, la mayoría de las funciones ejecutivas resultarán negativamente influenciadas por la presencia de TDAH.

Los resultados de trabajos en los que se han recogido datos sobre estimaciones del FE en la vida diaria son consistentes en mostrar más déficits en el grupo comórbido. En uno de ellos (Dajani et al., 2016) el análisis de perfil latente, realizado con una

combinación de componentes del FE, clasificó a un 92% de niños TEA+TDAH en el grupo con déficits ejecutivos, en comparación con un 47% de niños con TEA-. En el otro estudio (Berenguer et al., 2018) los déficits en inhibición y cambio fueron significativamente más notables en el grupo combinado que en el grupo con TEA-.

Resumiendo, los estudios que han comparado directamente distintos componentes del funcionamiento ejecutivo entre niños con TEA+TDAH y TEA- sugieren que los perfiles del grupo con síntomas comórbidos son aditivos de manera que la presentación dual TEA+TDAH tiene déficits ejecutivos más graves que los niños con un solo diagnóstico.

### *2.2.2. Procesamiento emocional y Teoría de la mente (ToM) en la co-ocurrencia TEA+TDAH*

En procesos de cognición social tanto TEA como TDAH muestran alteraciones que se solapan en ambos trastornos, incluyendo dificultades en la identificación de emociones. Ambos trastornos también comparten limitaciones en teoría de la mente (ToM), un proceso que permite la inferencia de estados mentales de otras personas o “mentalización” (Bora & Pantelis, 2016) y que tradicionalmente se ha considerado un déficit específico del TEA.

Respecto a la combinación TEA+TDAH, se ha detectado una afectación más grave en varios elementos del reconocimiento facial de emociones, en particular el reconocimiento de expresiones de felicidad, en TEA+TDAH versus TEA- (Oelermans et al., 2014). En la misma línea, el nivel de empatía medido en el test “reading the mind in the eyes” es inferior en el grupo combinado y las diferencias con el grupo TEA- se aproximan a la significación estadística (Colombi & Ghaziuddin, 2017). Cuando se han investigado variables relativas a fijación de la mirada, la duración de la fijación en las caras estaba significativamente reducida solo en individuos con TEA+TDAH que también necesitaban más tiempo para fijar todas las caras al menos una vez (Iannou et al., 2020). Los problemas con la velocidad en el tiempo de reacción, en inhibición y atención podrían explicar en parte los déficits en tareas de reconocimiento de emociones. De hecho, las FE guían la competencia social y la ToM en el desarrollo normotípico y una relación similar parece ocurrir en el caso del TEA (Pellicano, 2013).

Otros investigadores han usado el análisis factorial para detectar dimensiones subyacentes de la capacidad de reconocimiento emocional. El análisis reveló que existían cuatro factores, separando la velocidad y la exactitud en relación al reconocimiento visual y auditivo de la emoción. Aunque ambos grupos de TEA+TDAH y TEA- rindieron peor que los controles, los dos grupos con TEA no se diferenciaron en cuanto a gravedad de los problemas que tenían en el reconocimiento de emociones (Waddington et al., 2018).



La investigación sobre la ToM basada en información indirecta aportada por los cuidadores principales del niño es muy escasa. En los contextos de la vida diaria no se aprecian diferencias significativas entre TEA+TDAH y TEA- en la aplicación de las habilidades de ToM, incluyendo referencias sociales, comprensión de emociones básicas, meta-representaciones e inferencias de segundo orden (Berenguer et al., 2018). Los resultados no son coherentes con los de aquellos estudios citados previamente que han observado mayores déficits en el reconocimiento de emociones faciales en el grupo TEA+TDAH.

### *2.2.3. Manifestaciones socio-adaptativas en la co-ocurrencia TEA+TDAH*

Un primer punto a subrayar se refiere a la asociación que se ha observado entre las manifestaciones de TDAH y la conducta adaptativa (Lyall et al., 2017; Rao & Landa; 2014). En particular, se ha evidenciado que la relación se produce en tres dominios de la conducta adaptativa, esto es, comunicación, socialización y habilidades de la vida diaria (Sikora et al., 2012). Aún más, la relación entre síntomas de TDAH y conducta adaptativa parece que también es significativa para el subconjunto de niños con TEA que no cumplían seis síntomas positivos ni en el bloque de inatención ni en el de hiperactividad/impulsividad (Yerys et al., 2019). Las estimaciones de hiperactividad/impulsividad han sido identificadas como el principal factor explicativo de la sensibilidad social en el grupo con TDAH solo, mientras que la inatención era la variable que tuvo más poder explicativo en el grupo TEA+TDAH. Un último trabajo (Ward et al., 2022) se propuso examinar hasta qué punto los síntomas de TEA y de TDAH estaban asociados con el funcionamiento adaptativo en relación con el de compañeros de la misma edad, hallando que la gravedad del TEA predecía un funcionamiento adaptativo global menos potente. Por otra parte, la gravedad de TEA y TDAH de manera independiente predijo una función adaptativa más baja en socialización. Pero, sobre todo, la gravedad de TDAH en niños con TEA estaba asociada con mayores déficits adaptativos de lo que cabría esperar en base a la gravedad del TEA-. En contraposición, el TDAH no estaba relacionado significativamente con déficits más graves en otros dominios adaptativos por encima de los asociados con el TEA.

A lo largo de la infancia, los niños y niñas con TEA muestran más problemas en habilidades adaptativas (motor, comunicación y personal/social) en comparación con aquellos de los grupos TDAH y control, aunque no se aprecia en la co-ocurrencia TEA y TDAH un perfil peor con un nivel de significación estadística (Ashwood et al., 2015; Turyngin et al., 2015; Scandurra et al., 2019). Incluso hay algún trabajo (Salley et al., 2015)

en el que los resultados de la aplicación del ADOS indicaron que los jóvenes con TEA (entre 3 y 18 años) tenían los déficits más pronunciados en comunicación e interacción social, seguidos por el grupo con TEA+TDAH mientras que los jóvenes con TDAH tenían menos déficits en interacción y comunicación social. Tampoco una reciente investigación (Harkins et al., 2021) encontró que la presencia de TDAH en jóvenes con TEA ocasionara un impacto negativo significativo en la gravedad de los problemas sociales, evaluados con el ADOS.

Por el contrario, otros hallazgos (Rao & Landa, 2014) revelan que las habilidades de socialización y de la vida diaria, así como la motivación, la comunicación y la conciencia social presentan un desarrollo significativamente inferior en el TEA+TDAH que en el TEA-. También se ha observado que la co-ocurrencia de los dos trastornos tiene un impacto negativo en ámbitos de la adaptación escolar: actitudes negativas hacia el trabajo escolar y más problemas de interacción en la escuela (Chiang et al., 2018). En aquellos casos en los que la ansiedad se une al TEA y al TDAH, aumenta el riesgo de experimentar más déficits en los dominios de socialización y en habilidades de la vida diaria. Posiblemente, los jóvenes que presentan TEA+TDAH y TEA+TDAH+ansiedad se enfrentan a una multitud de complicados retos añadidos que sobrepasan los que se encuentran los jóvenes con TEA- (McVey et al., 2018).

Ciertamente los estudios en el área socio-adaptativa muestran inconsistencias en las que influyen en gran medida las características de los individuos (edad, sexo, nivel de CI o estatus familiar), los informantes (padres, profesores, cuidadores) y los diferentes constructos que se recogen bajo el paraguas “dominio socioadaptativo”. Un ejemplo de ello son los variados instrumentos que se han utilizado para recabar la información: escala de Vineland (Ashwood et al., 2015; Rao & Landa, 2014; Scandurra et al., 2019), escala de sensibilidad social (McVey et al., 2018), modulo social del ADOS (Harkins et al., 2021; Salley et al., 2015) y el inventario de adaptación social para niños (Chiang et al., 2018), entre los más representativos. No obstante, en conjunto, la panorámica global sugiere que la condición TEA+ exhibe problemas sociales y adaptativos notables en los dominios de socialización, comunicación y habilidades de la vida diaria que están presentes desde muy pronto. Igualmente, la co-ocurrencia de los dos trastornos pero no el diagnóstico de TEA solo, puede predecir problemas adaptativos y sociales más graves, siendo la inatención el predictor más importante de la sensibilidad social.

#### *2.2.4. Problemas emocionales y conductuales en la co-ocurrencia TEA+TDAH*

En un estudio poblacional en el que se usó la CIE-9 se ha encontrado mayor prevalencia de problemas de salud mental de distinto tipo, incluyendo el trastorno bipolar, depresión, ansiedad, trastorno del comportamiento y tics en jóvenes con TEA+TDAH que en TEA- (Chen et al., 2015). Estudios explorando el perfil de problemas emocionales y de conducta, mediante información extraída de distintos informantes (padres/profesores) y variados instrumentos de evaluación, son consistentes en los resultados. Los padres, a través del cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ) y el cuestionario de comorbilidad en el TEA para niños, estimaron que el grupo comórbido presentaba más problemas globales y con mayor gravedad (Jang et al., 2013). En particular, presentaba más hiperactividad y más problemas de relación con los compañeros que el grupo TEA sin TDAH (Berenguer et al., 2018; Yamawaki et al., 2020). Aún más, de acuerdo con la valoración de los profesores, el grupo TEA+TDAH mostró un patrón único en la gravedad de síntomas de oposicionismo que le diferencia del grupo con TEA- (Guttmann-Steinmetz et al., 2009). Desafortunadamente, los problemas de comportamiento junto con los desafíos comunicativos y adaptativos asociados con el TEA, dificultan el establecimiento de relaciones positivas, potencian los conflictos y empobrecen la calidad de las relaciones interpersonales con el tiempo. Los problemas de conducta posiblemente influyen en las relaciones de los niños con sus profesores que se extienden a otros profesores y contextos a lo largo de los años (Eisenhower et al., 2015).

Investigaciones que han analizado un amplio abanico de conductas mediante el listado de problemas de comportamiento (CBCL) también han apoyado la mayor gravedad de problemas de la condición comórbida. Sobre todo, las puntuaciones en externalización y otras subescalas como los problemas de conducta, de agresividad y de pensamiento fueron más acusadas en el grupo TEA+TDAH que en el grupo TEA- (Carta et al., 2020; Craig et al., 2015). Así mismo en la escala de Connors se detectaron más problemas de ansiedad, perfeccionismo, emocionales e interpersonales en el grupo TEA+TDAH que en el grupo que no presentaba hiperactividad/inatención (Craig et al., 2015).

#### *2.2.5. Líneas futuras*

Varias investigaciones han explorado posibles relaciones entre la intensidad de los síntomas TEA y el desarrollo de otros trastornos mentales, y en general dichas manifestaciones no se asocian con un riesgo superior de presentar un diagnóstico psiquiátrico comórbido ni con una mayor gravedad en el CBCL. Por otra parte, los niveles más elevados de síntomas de TDAH, no de los síntomas de TEA, parecen influir en la

mayor prevalencia de sintomatología psiquiátrica comórbida en niños con TEA en edad escolar: ansiedad, depresión, quejas somáticas y problemas sociales (Mansour et al., 2017). Es probable que los problemas de externalización estén relacionados con la gravedad en el grupo TEA+TDAH, mientras que los internalizantes se asocian a la gravedad del TEA. Sin embargo, la literatura hasta el momento presente no ofrece información sobre posibles factores predictores de la presencia, la continuidad o el cambio de los trastornos psiquiátricos frecuentes en la condición TEA+TDAH. En el caso del TDAH-, la presencia de niveles elevados de irritabilidad junto a síntomas de TDAH en la infancia se asocia a la continuidad de TDAH, externalización, internalización y conductas suicidas en la adolescencia (Galera et al., 2021).

En general, aunque existe cierto solapamiento entre la expresión fenotípica de ambos trastornos, el DSM-5 considera que constituyen entidades diferenciadas y que la expresión fenotípica del TDAH es similar en niños con y sin TEA (Leitner, 2014). De hecho, entre las hipótesis que tratan de explicar la alta co-ocurrencia entre TEA y TDAH, la más probable se fundamenta en la existencia de una etiología subyacente común, con evidencias de factores de riesgo genético compartidos. Numerosos estudios de familias han revelado que los familiares de pacientes con TEA o con TDAH despliegan con frecuencia características del otro trastorno (Martin et al., 2014). Se ha demostrado que la alteración de procesos neuroevolutivos estrictamente regulados y determinados desempeña un papel fundamental en los trastornos del neurodesarrollo (TND), sobre todo la formación de sinapsis y la remodelación y proliferación de la red neurológica, causando problemas en la conectividad. En consecuencia, entidades como el TEA y TDAH que actualmente son definidas con una perspectiva categórica están empezando a ser consideradas como parte de un continuum en los trastornos del neurodesarrollo, causados por una variedad amplia de disfunciones celulares y moleculares (Kiser, Rivero & Lesch, 2015).

Hay diferencias individuales que resulta necesario considerar en referencia a la co-ocurrencia TEA y TDAH. En primer lugar, la importancia de las habilidades verbales de manera que los jóvenes con TEA mínimamente verbales presentan síntomas de hiperactividad que cursan con mayor gravedad y cumplen criterios para el diagnóstico de TDAH en comparación con jóvenes con TEA con más competencia verbal (Lerner et al., 2018). En segundo lugar, el CI es otro factor moderador a considerar ya que los individuos con discapacidad intelectual parece que tienen menos síntomas de TDAH que los que tienen una capacidad cognitiva media o superior a la media (Witwer & Lecavalier, 2010). Tercero, el factor edad debe ser tenido en cuenta en la medida en que los hallazgos indican

que la prevalencia de TDAH en TEA disminuye con la edad (Supekar et al., 2017). Igualmente importante es el papel influyente del sexo en la frecuencia del diagnóstico dual puesto que es muy superior la probabilidad de que los varones sean diagnosticados con ambos trastornos, TEA y TDAH (Supekar et al., 2017).

Merece ser destacado el considerable número de estudios que sugieren trayectorias evolutivas diferentes en el TEA+TDAH y en el TEA-. Sin embargo, los hallazgos se enmarcan en diseños transversales y se necesitan trabajos que analicen en detalle el curso de la co-ocurrencia de los dos trastornos en distintos dominios del desarrollo. Quedan pendientes para el futuro los diseños prospectivos que hagan posible examinar cómo la presencia de TDAH en el autismo deja su sello en aspectos cognitivos, sociales o del comportamiento a lo largo del ciclo vital e identificar posibles variables mediadoras implicadas. Complementariamente, la valoración de la magnitud en la que la realización de tareas de funcionamiento ejecutivo y de teoría de la mente está asociada con actividades cognitivas y de mentalización en la vida real en niños y adolescentes con TEA+TDAH. Por último, el análisis de necesidades educativas y de servicios de salud es otro reto para las investigaciones futuras ya que, a pesar de su importancia en términos económicos y de adaptación personal, hasta ahora no ha sido considerado como un objetivo prioritario.

## Perspectiva del ciclo vital en el TEA

---

### **3. Perspectiva del ciclo vital**

El autismo se consideró durante décadas un trastorno relativamente estático en su evolución. Sin embargo, con la actualización de las clasificaciones diagnósticas que adoptan un enfoque más dimensional, se ha subrayado la gran heterogeneidad del espectro autista a lo largo del ciclo vital. Hay múltiples explicaciones; en primer lugar, el proceso de maduración y desarrollo afecta a los dos bloques de síntomas nucleares del trastorno e interfiere en la adquisición de habilidades. Segundo, las comparaciones transversales de individuos con TEA en diferentes estadios de la vida pueden reflejar diferencias en prácticas diagnósticas en distintos momentos temporales. En general los primeros criterios eran más estrictos que los actuales, de manera que los individuos con diagnósticos más recientes pueden estar menos afectados y mostrar más ganancias durante la adolescencia y adultez que las cohortes que fueron diagnosticadas antes. En tercer lugar, las influencias ambientales pueden incidir en las manifestaciones de los síntomas en cualquier punto del curso vital. El aumento de servicios de Salud Mental y educativos para TEA, provistos de intervenciones, tratamientos, medicaciones, psicoeducación y apoyo familiar, pueden haber favorecido a las cohortes más jóvenes (Seltzer et al., 2003).

#### **3.1. Etapa de la infancia**

En la última década datos extraídos a partir de la información de los padres reportaron un 2.5% de prevalencia del TEA en niños y adolescentes entre 3 y 17 años (Kogan et al., 2018; National Survey of Children's Health). Cifras algo inferiores, aunque también relevantes, 1 de cada 58 niños, se han obtenido utilizando revisiones de los registros de Salud Mental y de Educación (Baio et al., 2018). La ausencia o el retraso en la identificación del autismo puede afectar de forma negativa a los niños al retrasar las intervenciones y el inicio de provisión de servicios especializados. De hecho, la Academia Americana de Pediatría respalda la detección temprana recomendando que todos los niños sean sometidos a un cribado a los 18 y a los 24 meses (Christensen et al., 2019).

Muchos resultados no deseados en la adultez se deben a problemas asociados con el TEA en la infancia. Aspectos relacionados con el procesamiento de la información social, incluyendo la teoría de la mente (ToM) -capacidad para reconocer y atribuir estados mentales como pensamientos, deseos, intenciones a uno mismo y a los demás y comprender los efectos de esos estados mentales en el propio comportamiento -, se desarrollan durante los primeros cuatro años de vida. Los cambios en la ToM se asocian con la maduración temprana de mecanismos cerebrales que juegan un importante papel

en el desarrollo del lenguaje, la memoria de trabajo, el control del comportamiento y la atención conjunta para la competencia social (Korkman, 2011). En la misma línea se ha constatado que los niños con TEA tienen un rendimiento inferior que los niños con desarrollo típico (DT) en tareas de aprendizaje con un valor social (rostros) (Wang et al., 2018). Los investigadores sugieren que la capacidad limitada para procesar rostros puede deteriorar la realización de inferencias sobre las intenciones, estados mentales y acciones de otros a fin de lograr metas comunes y el aprendizaje observacional. Esa atención social atípica está relacionada con el funcionamiento social y adaptativo pobre que se observa en niños con TEA que no suelen responder o iniciar interacciones sociales en igual medida que sus compañeros neurotípicos y sufren una situación de mayor riesgo social (Ganz, 2015). Como concluye Klin (2022) en una interesante revisión “las investigaciones centradas en el comportamiento social y en el neurodesarrollo desde el nacimiento, junto a las disrupciones observadas en bebés posteriormente diagnosticados con autismo, están ampliando nuestra comprensión sobre la etiopatogenia del TEA, ofreciendo oportunidades para optimizar el funcionamiento de los niños con TEA”.

Varios estudios han encontrado una asociación entre los problemas en FE y las limitaciones en la conducta social de niños con TEA en situaciones cotidianas (Chouinard et al., 2019; Leung et al., 2016), clarificando las funciones ejecutivas que tienen un impacto significativo en el funcionamiento social de niños con TEA y niños con DT. Así, los procesos de regulación conductual, esto es, inhibición, cambio y control emocional tienen un poder predictivo en todos los niños mientras que el poder predictivo de los procesos metacognitivos de iniciativa, memoria de trabajo, planificación, organización y monitoreo, está limitado a niños con TEA (Leung et al., 2016). Los padres también valoran que sus hijos con TEA tienen más déficits en FE en la vida real, comparados con niños con DT de la misma edad y sexo, en las áreas de inhibición, cambio, control emocional, memoria de trabajo y planificación/organización (Smithson et al., 2013). Otros estudios recientes han detectado en la primera infancia dificultades en la realización de tareas de flexibilidad cognitiva (Valeri et al., 2020). Únicamente un tercio de una muestra de preescolares con TEA superó el criterio de rendimiento en una tarea de cambio dimensional en comparación con el 50% del grupo de niños con DT, a pesar de que éstos eran incluso más jóvenes.

En relación con variables del temperamento, desde la temprana infancia los niños con TEA exhiben mayor dificultad en el control del esfuerzo y en el dominio del afecto positivo. Despliegan además una emocionalidad más negativa que sus iguales. Estas características temperamentales no parecen estar relacionadas con el nivel evolutivo ni



con la gravedad del autismo y las diferencias individuales fueron estables en el tiempo. Los niños con TEA eran valorados por sus padres como más reactivos a pequeñas modificaciones del ambiente, menos adaptables y menos persistentes, con peor cambio atencional y control inhibitorio que los niños con DT (Macari et al., 2017).

Datos observacionales han concluido que los niños con autismo pasan menos de la mitad del tiempo en un estado emocionalmente regulado, lo que debilita la productividad y la participación autónoma en el aprendizaje. Raramente utilizaban un lenguaje generativo y únicamente eran capaces de cambiar la atención a tareas nuevas después de las peticiones verbales. Los niños con mejores habilidades verbales tenían una implicación activa más positiva en casi todas las áreas. Por el contrario, los comportamientos de externalización y un alto número de comportamientos restringidos y repetitivos estaban asociados con un comportamiento menos flexible en clase (Sparapani et al., 2016). En la primera infancia, el retraso en el lenguaje suele estar caracterizado por problemas de comprensión, expresiones extrañas y a veces articulación y gramática con errores. En la edad escolar emerge un perfil típico de TEA donde la articulación y la sintaxis aparecen menos afectadas mientras que la comprensión, semántica y ciertos aspectos de la morfología están más afectados (Charman, 2004).

El análisis de la evolución de los niños con un diagnóstico de TEA sin discapacidad intelectual desde la infancia a la adolescencia es uno de los objetivos específicos de la presente tesis que se desarrollará en el siguiente apartado.

### **3.2. El TEA en la adolescencia**

La adolescencia es una etapa en la que aumentan los retos para los individuos con un diagnóstico de TEA y para sus familias, cuando debe prepararse la transición a la vida adulta. Para lograr los niveles de competencia social del adulto, los adolescentes tienen que aprender a adaptar su comportamiento rápidamente a los diferentes contextos sociales. El sistema neurológico atípico de los individuos con TEA es menos probable que responda adecuadamente al incremento en demandas sociales que se plantean. La literatura apoya la idea que la adolescencia puede ser un periodo de especial vulnerabilidad para los individuos con TEA; en los dominios cognitivos y sociales los resultados del desarrollo de niños con TEA no cambian o incluso muestran un declive durante la adolescencia de forma que aproximadamente un tercio evidencian un deterioro en dichas habilidades (Allemand et al., 2015).

En la adolescencia, las opiniones y valoraciones de los iguales pasan a ser dominantes. En general, los adolescentes se benefician de las interacciones apropiadas con los compañeros ya que les permite compartir experiencias y sentimientos y aprender cómo solucionar conflictos, mientras que el aislamiento social reduce las oportunidades de adquirir habilidades sociales. Asimismo, el desarrollo social en esta etapa es fundamental para relacionarse y mostrar empatía, lo que a su vez son muy buenos predictores del éxito en las relaciones interpersonales posteriores en la adultez (Allemand et al., 2021).

Los adolescentes con TEA, con o sin una DI asociada, experimentan más dificultades en la relación con los compañeros en la educación secundaria, cuando las expectativas sociales cambian rápidamente y se destacan sus dificultades asociadas al autismo. Faltando la conexión con los iguales, experimentan más soledad, tienen menos amigos y se reúnen menos con ellos fuera de la escuela que sus compañeros (Barendsen et al., 2018). Existe una clara asociación entre síntomas de TEA y un pobre comportamiento social en la adolescencia (Oerlemans et al., 2018) hasta el punto que estos estudiantes son objeto de acoso en la escuela cuatro veces más que la población general (Miller & McGonigle-Chalmers, 2014). Los porcentajes de acoso escolar, combinado con la soledad, suponen un impacto negativo sobre la salud mental de los adolescentes con TEA, que experimentan más problemas emocionales y/o conductuales que sus iguales con un DT (Mazzucchelli et al., 2018).

Varios déficits cognitivos y sociales están implicados en la vulnerabilidad evolutiva de los individuos con TEA. Los problemas en el procesamiento de la información social han sido identificados en niños y en adolescentes con TEA, tanto en situaciones de evaluación estructuradas como en situaciones multidimensionales de la vida real, lo que sugiere un déficit meta-representacional global (Cantio et al., 2016; Miranda et al., 2017). Unido a ello, incluso los que necesitan un apoyo mínimo pueden tener escasas habilidades sociolingüísticas en el dominio pragmático lo que contribuye a los problemas de interacción recíproca como el contacto ocular, iniciar una conversación con los compañeros, demostrar afecto adecuadamente o interpretar claves no lingüísticas. Otras dificultades afectan a la comprensión del lenguaje figurativo, las expresiones de sarcasmo, humor y sobre todo la comprensión de las metáforas (Kalandadze et al., 2018).

Además de los déficits en habilidades sociales, una mayoría de individuos con TEA muestran una disfunción ejecutiva con independencia de la edad y el nivel de inteligencia. Tanto el uso de las reglas sociales como las FE alcanzan la madurez en la adolescencia o primera vida adulta manteniendo una interrelación entre ambos (Blakemore & Choudhury, 2006). Los componentes que se encuentran generalmente deteriorados son la

flexibilidad, la inhibición de respuestas inapropiadas y la planificación (Demetriou et al., 2019). Aunque el cambio (flexibilidad) es la FE más afectada en el TEA a cualquier edad, parece producirse un empeoramiento significativo en la adolescencia en las FE de iniciativa, organización de materiales y memoria de trabajo (Rosenthal et al., 2013).

La comorbilidad con otros trastornos también es frecuente, impactando negativamente en el funcionamiento cognitivo y social en la adolescencia. En un estudio ya clásico (Simonoff et al., 2008), un 70% de jóvenes adolescentes (entre 10-14 años) cumplían con los criterios de un trastorno psiquiátrico. La ansiedad social era el más común (29%), seguida del TDAH (28%) y del TND (28%). La trayectoria de los trastornos de ansiedad en los niños con TEA es similar a la de niños que únicamente presentan un trastorno de ansiedad; se suelen presentar como comportamientos externalizantes en los niños más jóvenes, cambiando a la inhibición y la evitación en la adolescencia (Acker et al., 2018).

La ansiedad, la presión social y el acoso escolar, como se ha comentado previamente, son factores que comportan muchas experiencias negativas a los chicos y chicas con TEA en la transición a la educación secundaria (Mandy et al., 2016). A esto se añaden los fallos en el pensamiento abstracto, pensamiento crítico, razonamiento verbal y solución de problemas que provocan dificultades en los aprendizajes instrumentales (Tirado & Saldaña, 2016). Las percepciones de las familias sobre la transición de sus hijos con autismo a la educación secundaria reflejan poca adaptación junto a baja autoestima, confianza y motivación (Baixauli et al., 2021). Los síntomas de depresión en la adolescencia, igual que en la infancia y en la adultez, son un determinante fundamental de la calidad de vida. Asimismo, las dificultades socio-comunicativas se han asociado con un decremento en la satisfacción general y en el rendimiento escolar, el dominio en el que niños y adolescentes informaron que experimentaban el bienestar más bajo (Oakley et al., 2021).

### **3.3. Etapa de vida adulta**

Muchos adultos con autismo tienen marcadas dificultades de adaptación socio-personal. En particular, el subgrupo que asocia una DI tiene problemas para utilizar el transporte público, realizar actividades lúdicas lejos de su hogar y rara vez se reúnen con amigos. La disregulación emocional que experimentan puede interferir con el establecimiento de relaciones sentimentales y sexuales, a lo que contribuye una educación sexual inadecuada (Barnett & Maticka-Tyndale, 2015).

La mayoría de los adultos con TEA necesitan apoyo para conseguir y mantener un trabajo y menos de un tercio desempeña su actividad laboral de forma autónoma (Gotham et al., 2015). Tienden a tener más nivel de formación que la que requiere los trabajos que realizan, sin embargo tienen un índice más bajo de empleo (Poon et al., 2017). El desarrollo del lenguaje y un cociente intelectual no-verbal cercano a la media predicen un resultado más positivo (Simonoff et al., 2020). Aunque algunos adultos jóvenes con un alto funcionamiento no cumplan estrictamente los criterios diagnósticos del TEA, siguen teniendo dificultades. Sólo un bajo porcentaje de personas con TEA logra adaptarse socialmente en la vida adulta. Los movimientos estereotipados como el balanceo o el palmeteo tienden a reducirse. Mejora el lenguaje receptivo y expresivo, pero en general el tono de voz es monótono y aburrido. El contacto ocular aumenta y se reducen los conflictos con los iguales, si bien los adultos con TEA siguen mostrando aversión al contacto físico, repiten los tópicos conversacionales denotando un campo de intereses intenso y limitado, muestran poca discriminación de matices emocionales y tienen pobres habilidades de empatía y escasa reciprocidad.

Los datos globales en un análisis longitudinal de adultos con 44 años y CI 69, identificados originalmente como adultos, mostraron que un 28% habían experimentado en algún momento problemas moderados de salud mental y 28% habían tenido dificultades graves o muy graves. Hubo una asociación entre problemas de salud mental y baja satisfacción de vida y mayor gravedad en los síntomas autistas (Moos et al., 2015). Además, se ha encontrado un patrón complejo según el cual la inflexibilidad cognitiva, medida mediante tareas neuropsicológicas, mantenía una asociación significativa con las dificultades emocionales en la adolescencia y en la vida adulta. Esta asociación era de mayor magnitud que la asociación entre los comportamientos repetitivos y restrictivos con los problemas emocionales y conductuales de personas con TEA (Hollocks et al., 2021).

Se han identificado una serie de barreras y facilitadores de resultados óptimos a partir de la información recogida de jóvenes adultos con TEA, padres y profesionales. Los hallazgos revelaron que una transición con resultados poco satisfactorios estaba influenciada por varios factores, incluyendo una escasa integración con el entorno, la incertidumbre sobre el papel de los cuidadores y la falta de coordinación entre los servicios. Por consiguiente, los aspectos que hacen referencia a los distintos sistemas de apoyo de las personas con TEA deben de ser recogidos en los planes terapéuticos (Anderson et al., 2018). No obstante, junto a los factores individuales, familiares y comunitarios, resulta relevante tomar en consideración la contextualización de los

problemas y el concepto cultural sobre discapacidad y sus implicaciones (Stern et al., 2021).

### **3.4. Estudios longitudinales**

Los estudios transversales han proporcionado información valiosa sobre el perfil clínico de las personas con TEA, sin embargo, los diseños longitudinales permiten ampliar la comprensión de las trayectorias evolutivas e identificar factores de riesgo asociados con los resultados en diferentes dominios. Una línea de investigación está focalizada en la trayectoria de los síntomas nucleares del autismo. En general, la información indica que la mayoría de las personas con TEA muestran características autistas a lo largo del ciclo vital. Aunque es bastante estable, el diagnóstico de autismo puede cambiar a lo largo del desarrollo y la presentación de los síntomas variar, en particular, entre la infancia y la adolescencia. En una de las primeras investigaciones de seguimiento, realizada por Vivanti et al. (2013), los niños que en la evaluación inicial presentaban síntomas TEA de mayor gravedad era más probable que mostraran resultados cognitivos más pobres en la evaluación de seguimiento, con independencia del nivel cognitivo. Esto sugiere que el riesgo de discapacidad intelectual se incrementa en la medida en la que el número y la gravedad de los problemas socio-comunicativos aumenta.

Szatmari (2015) analizó la evolución que se producía en la gravedad de los síntomas y en la conducta adaptativa a lo largo de la infancia, definiendo dos trayectorias en los niños con TEA que fueron evaluados en preescolar y de nuevo a los seis años. El grupo de la primera trayectoria (11.4%) se caracterizó por presentar síntomas menos graves y una evolución positiva. La segunda trayectoria (88.6%) mostró síntomas más graves y mayor estabilidad en la evolución. En cuanto al funcionamiento adaptativo se identificaron tres trayectorias: grupo 1 (29.2% de la muestra) con un funcionamiento más bajo y peor trayectoria; grupo 2 (49.9%) con un funcionamiento moderado y una trayectoria estable; grupo 3 (20.9%) que presentó un funcionamiento más alto y una pendiente de mejora. Las puntuaciones cognitivas y el lenguaje en la línea base predijeron la pertenencia al grupo en las tres trayectorias del funcionamiento adaptativo.

Solomon et al. (2018) identificaron cambios en la trayectoria del TEA entre los 2 y 8 años, definiendo cuatro grupos: dos de los grupos (25% y 17.6% de los participantes) exhibieron un CI bajo persistente; un tercer grupo (35.3%) mostró una mejora de CI > 2 desviaciones estándar, acompañada por mejoras en la comunicación y un declive en los síntomas de externalización; un último grupo (21.6%) con un CI en el rango medio que estaba por encima de una desviación estándar en la segunda evaluación y que mostró una

disminución en la gravedad de los síntomas de TEA, de manera que a los 8 años no cumplían los criterios del trastorno en el ADOS. En conjunto, 75% de los participantes experimentaron algunas mejoras en el funcionamiento intelectual y en otras áreas entre los 2 y 8 años. Waizbard-Bartov et al. (2021) también evidenciaron cambios en la gravedad de los síntomas de autismo, CI y funcionamiento adaptativo en la primera infancia. Se realizaron dos evaluaciones (a los 3 y a los 6 años) y a cada niño se le asignó una puntuación de cambio que representaba la diferencia entre las puntuaciones calibradas del ADOS en las dos edades. Un grupo con una “disminución en la gravedad” (28.8%) bajó dos o más puntos y estaba caracterizado por una amplia variabilidad en la gravedad de las puntuaciones en el tiempo 1, muchas niñas, CI más alto y mejor funcionamiento adaptativo. En cambio el grupo con una “gravedad estable” (54.4%) bajó un punto o menos, y mostró igual proporción de niños y niñas así como ganancias de CI con el tiempo pero el funcionamiento adaptativo permaneció estable. Por último, un tercer grupo con “aumento en severidad” (16.8%) experimentó un incremento de dos o más puntos en el ADOS, junto a un CI y funcionamiento adaptativo estable y más bajo.

Es importante puntualizar que la recuperación del TEA es “frágil”. Benedetto et al. (2021) examinaron la estabilidad del diagnóstico de TEA entre los 18 meses y 4 años; en conjunto, la mayor parte de niños diagnosticados con TEA continuó mostrando síntomas de TEA en la evaluación de seguimiento, si bien un porcentaje de niños exhibía una reducción en la gravedad de los síntomas, pasando a “gravedad moderada”. Algunos niños no cumplían los criterios diagnósticos de TEA después de un tiempo, sin embargo, continuaban mostrando déficits en una o más áreas del neurodesarrollo.

La evolución del TEA es un fenómeno complejo que incluye múltiples dominios de funcionamiento que pueden mostrar resultados distintos en cuanto a su desarrollo. Szatmari et al. (2021) evaluaron la socialización, comunicación, habilidades de la vida diaria y conductas de internalización y externalización de 272 participantes en tres ocasiones en la primera infancia y en dos en el seguimiento en la infancia media. Aunque aproximadamente un 78% tenía un buen resultado en uno de los dominios, solamente un 23.6% mejoró en 4 o 5 dominios. La mejoría estaba asociada con: 1) las puntuaciones en preescolar en dominios concretos (por ejemplo, en habilidades de la vida diaria o en socialización), 2) las habilidades del lenguaje, y 3) determinadas variables del contexto familiar: ingresos económicos, reducción de emociones negativas asociadas al estresor y apoyo entre los miembros de la familia.

Otras investigaciones han abordado el análisis del seguimiento desde una perspectiva longitudinal más extensa temporalmente, desde la primera infancia a la vida

adulta. Por ejemplo, Baghdadli et al. (2018) realizaron un seguimiento hasta la vida adulta de un grupo de niños con TEA, de los que más del 80% tenían una discapacidad intelectual. Entre los 4 y 8 años de edad se produjeron numerosos cambios. Aproximadamente un 25% de los participantes mostraron una buena trayectoria, continuando el progreso a través de la adolescencia mientras que un 75% mostró una trayectoria de bajo crecimiento, caracterizada por más síntomas TEA, DI, habilidades lingüísticas más bajas y dificultades en el habla, que en general, pero no siempre, predijeron bajas trayectorias.

Varios trabajos han analizado datos procedentes de varias evaluaciones realizadas a lo largo del tiempo para trazar un perfil evolutivo más completo de las personas con TEA. Georgiades et al. (2022) examinaron las trayectorias de la gravedad de los síntomas autistas desde los 6 a los 10 años, evaluados en 4 momentos distintos. Fueron los primeros en aplicar un análisis de “turning points” (puntos de inflexión) que a menudo implican eventos o experiencias concretos que resultan en cambios en la pendiente, de negativo a positivo o viceversa. El análisis de clúster identificó dos trayectorias, una etiquetada “continuamente mejorando” (27%) y otra denominada “mejorando y luego estancándose”. Los niños en la trayectoria de mejora continuada tenían menor gravedad de los síntomas y mejores habilidades cognitivas, adaptativas y de lenguaje. Simonoff et al. (2020) estudiaron las trayectorias de la cognición y de los síntomas de autismo desde la infancia a la primera vida adulta. Aplicaron modelos de curva latente en tres momentos temporales (12, 16 y 23 años) a medidas de CI y a la escala de sensibilidad social. Los hallazgos sugerían incrementos cognitivos constantes para muchas personas con TEA durante el periodo de la adolescencia, pero una ausencia de mejora en los síntomas de autismo.

Resumiendo, en la última década se han realizado un número cuantioso de trabajos longitudinales que han aportado información relevante sobre la evolución del TEA a lo largo de ciclo vital, sugiriendo una variedad de factores que se relacionan con los resultados en distintos dominios. Varias revisiones sistemáticas han integrado la literatura centrada en los estudios prospectivos de personas con autismo en la adultez (Howlin & Magiati. 2017; Magiati et al., 2014; Steinhausen et al., 2016). Sin embargo, no hay ninguna revisión sistemática de estudios prospectivos focalizados en la transición de niños desde la infancia a la adolescencia, a pesar de su interés por las características que rodean las complicadas tareas evolutivas que deben afrontar los individuos con TEA en dicha etapa. Asimismo, la mayoría de los estudios con un diseño longitudinal han analizado trayectorias evolutivas centrándose en el periodo entre la infancia y la adultez. Escasos estudios prospectivos han explorado la evolución desde la infancia a la adolescencia de los

niños con TEA sin DI, a partir de la evaluación de múltiples dominios de funcionamiento. Por todo ello, la presente tesis por compendio, a través de las publicaciones que se incluyen, trata de abordar ese vacío. Es esencial definir mejor las trayectorias de las personas con TEA a lo largo del tiempo e identificar factores de riesgo y predictores tempranos de buen pronóstico.



## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

---



#### **4.1. Objetivo general**

El objetivo principal de la presente investigación es conocer las trayectorias evolutivas de los niños con TEA sin DI en un momento fundamental de su desarrollo interpersonal, adaptativo y académico como es la transición a la educación secundaria. Para tal fin se plantean los siguientes objetivos específicos:

#### **4.2. Objetivos específicos**

1) Analizar la evolución de los síntomas nucleares del TEA, el cociente intelectual, el perfil de habilidades adaptativas, FE, ToM, comorbilidades psiquiátricas y rendimiento académico desde la infancia hasta la adolescencia (estudio 1). Otro objetivo secundario será explorar posibles predictores en la infancia de buen funcionamiento social, académico y emocional en la adolescencia (estudio 1).

2) Identificar subgrupos de niños con TEA sin DI basados en la gravedad de los síntomas nucleares en la infancia y comparar diferentes aspectos de los dominios cognitivo, social y adaptativo en la adolescencia entre los subgrupos con TEA y un grupo de jóvenes con DT (estudio 2). Se trata de clarificar el valor que tiene la gravedad de los síntomas de TEA en la evolución del subgrupo en el que el autismo cursa sin DI.

3) Comparar el perfil de desarrollo cognitivo, emocional y conductual y los cambios significativos en la adolescencia de niños con un diagnóstico TEA y niños con TEA+TDAH (estudio 3). En particular se valorarán posibles cambios en regulación conductual, metacognición, ToM, problemas socioemocionales y actitudes hacia el aprendizaje. Un objetivo secundario consistirá en evaluar el papel de estos factores cognitivos y conductuales en la predicción de la gravedad de las manifestaciones definitorias del TEA en la adolescencia (estudio 3).

#### **4.3. Hipótesis**

Teniendo en cuenta la revisión de la literatura científica relacionada con los objetivos previos, se plantean varias hipótesis:

1) Los adolescentes con TEA experimentarán cambios, aunque en la mayoría de los dominios analizados o los déficits se mantienen estables o las mejoras observadas no alcanzarán niveles de normalización. En cuanto a los predictores, se prevé que los síntomas nucleares, las FE y la ToM en la infancia tengan un papel predictivo relevante de buen funcionamiento en la adolescencia.

2) Se espera que los niños incluidos en el subgrupo TEA de menor gravedad clínica presenten al alcanzar la adolescencia un mejor funcionamiento a nivel cognitivo, social y adaptativo que el subgrupo de mayor gravedad, sin llegar a igualar al grupo de adolescentes con DT.

3) En la infancia y en la adolescencia el grupo de jóvenes con TEA+TDAH, en comparación con el grupo TEA, mostrará resultados más bajos en regulación comportamental, metacognición y ToM así como una mayor proporción de problemas emocionales y conductuales. También se prevé encontrar asociaciones y poder predictivo entre los síntomas de TEA y las variables analizadas.

## **MÉTODOS Y RESULTADOS**

---



## 5.1. Organización y publicaciones

En la siguiente figura se representa la organización de los diferentes trabajos que se incluyen en la presente tesis (Figura 3).

Figura 4. Organización de los estudios presentados



Objetivo 1

Objetivo 2



Objetivo 3

Como ya se ha comentado previamente, el primer objetivo específico que se planteó (objetivo 1) consistió en analizar la evolución de un amplio abanico de dominios: síntomas nucleares del TEA, el CI, habilidades adaptativas, FE, la ToM, comorbilidades psiquiátricas y rendimiento académico desde la infancia hasta la adolescencia. Además, se exploraron posibles predictores infantiles de buen funcionamiento en distintos dominios en la etapa adolescente. Este trabajo se incluye en la publicación con el título: “Developmental outcomes in adolescence of children with autism spectrum disorder without intellectual disability: A systematic review of prospective studies” (estudio 1).

El segundo objetivo específico (objetivo 2) fue identificar subgrupos clínicos de niños con TEA sin DI en función de la gravedad de los síntomas nucleares del TEA en la infancia. Posteriormente se compararon los resultados cognitivos, sociales y adaptativos en la adolescencia entre los subgrupos clínicos con TEA y un grupo de iguales con TD. La publicación con el título **“Subgroups of children with autism spectrum disorder without intellectual disability: a longitudinal examination of executive and socio-adaptive behaviours in adolescence”** (estudio 2) engloba este objetivo.

Por último, el tercer objetivo fue comparar las trayectorias y los cambios significativos en metacognición, regulación conductual, teoría de la mente, así como los problemas emocionales y las actitudes de aprendizaje de los adolescentes diagnosticados de TEA o TEA+TDAH en la infancia. Sucesivamente se evaluó el papel de los factores cognitivos y conductuales de la infancia en la predicción de los síntomas nucleares del TEA en la adolescencia. Este trabajo se recoge en la publicación titulada: **“Cognitive and behavioral profiles in children with Autism Spectrum Disorder with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”** (estudio 3).

## 5.2. Resultados de las publicaciones del compendio

Los resultados de los tres estudios que engloban el objetivo general de la presente Tesis se comentan a continuación:

### 5.2.1. Estudio 1

Rosello, R., Martínez-Raga, J., Mira, A., Girela, B., Cortese, S. (2021). **“Developmental outcomes in adolescence of children with autism spectrum disorder without intellectual disability: A systematic review of prospective studies”**. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 126.

Impact Factor JCR (8.98) Quartile 1

Esta revisión sistemática analizó los estudios prospectivos, publicados en inglés entre enero de 2010 y enero de 2020, que informaban sobre las trayectorias evolutivas de los adolescentes con TEA sin DI. Específicamente nos centramos en extraer información sobre seis dominios: 1) gravedad de los síntomas del autismo y estabilidad del diagnóstico; 2) cociente intelectual; 3) teorías cognitivas del autismo: EF y ToM; 4) habilidades adaptativas y sociales; 5) trastornos mentales comórbidos; 6) rendimiento



académico. También se analizaron datos sobre posibles predictores infantiles de buena evolución en la adolescencia.

La búsqueda bibliográfica realizada en PubMed, PsycINFO y en el Centro de Información de Recursos Educativos (ERIC) identificó 4.541 resultados. Tras eliminar 1.366 duplicados, se realizó una lectura cuidadosa del título y el abstract para determinar su idoneidad. De los 3175 registros cribados en la primera fase, se evaluaron 49 textos completos en la segunda fase y se incluyeron un total de 28 artículos en la revisión sistemática. Los criterios de exclusión que se siguieron fueron: 1) publicaciones que no incluyeran datos cuantitativos y un proceso formal de revisión por pares (es decir editoriales, resúmenes extendidos, etc.); 2) estudios longitudinales centrados en intervenciones farmacológicas o psicoeducativas; 3) estudios longitudinales centrados en evaluar cambios físicos o neurológicos; 4) series de casos con menos de 10 participantes.

La calidad de cada estudio se evaluó con un conjunto estandarizado y validado de criterios basados en las "directrices de presentación de informes STROBE para la redacción y lectura de estudios observacionales en epidemiología" (von Elm et al., 2014). Tomando como referencia estas directrices, un artículo cumplió el 100% de los criterios, diez artículos cumplieron el 90%, trece artículos cumplieron entre el 80%-90% y cuatro artículos cumplieron menos del 80% de los criterios.

Destacar la gran heterogeneidad entre los estudios ya que emplearon múltiples instrumentos diferentes, además de la gran variabilidad temporal entre las evaluaciones de la línea base y del seguimiento. Dos estudios informaron sobre la estabilidad del diagnóstico; alrededor del 20% de los participantes ya no cumplían los criterios para un diagnóstico de TEA de acuerdo con el ADOS (Lord et al., 2000) en las evaluaciones de seguimiento a los 3 años (Pellicano, 2012) y a los 7 años (Louwersen et al., 2015), lo que apoya la alta estabilidad diagnóstica del TEA-sin DI. Los estudios de May et al. (2014) y Andersen et al. (2015) destacaron la persistencia de la gravedad de los síntomas nucleares del TEA, independientemente de la herramienta de evaluación utilizada.

Seis estudios evaluaron las puntuaciones de CI en la línea de base y en la evaluación de seguimiento tras 2-3 años (Andersen et al., 2015; Pellicano 2010a, 2012), 6 años (Estes et al., 2011; Louwerse et al., 2015) y 11 años (Kenny et al., 2019). En algunos estudios se reportaron cambios; Estes et al. (2011) observaron un aumento de 8 puntos en la habilidad conceptual general de la escala de habilidad diferencial mientras que Pellicano (2010a, 2012), Louwerse et al. (2015) y Kenny et al. (2019) detectaron una reducción en

el CI no verbal. No obstante, estos hallazgos no pueden considerarse significativos ya que se mantuvieron dentro de la desviación estándar de la media.

La mayoría de los estudios se centraron en los procesos cognitivos, es decir, en el FE y la ToM. En general, los problemas en el FE de los niños con TEA-sin DI persistieron en la adolescencia y se extendieron a las actividades de la vida real, según se determinó con tareas neuropsicológicas y evaluaciones ecológicas (Kouklari et al., 2019; Vogan et al., 2018). En concreto los niños con TEA presentaron una mejora a lo largo del tiempo en inhibición y flexibilidad, sin alcanzar los resultados de los participantes con DT (Andersen et al., 2015). Cantio et al. (2018) realizaron una exploración paralela de las FE (fluidez verbal, planificación, flexibilidad y memoria de trabajo) y las habilidades de ToM en los grupos de TEA-sin DI y DT a la edad de 10 años y cuatro años después. El rendimiento en las tareas de FE y ToM del grupo con TEA mejoró en el seguimiento. En comparación con el grupo con DT, los déficits en FE no eran detectables, pero las dificultades en ToM estaban presentes en ambos momentos temporales. Del mismo modo, los niños con TEA-sin DI, en comparación con los niños con DT, mostraron más déficits para la comprensión de creencias falsas, la planificación y la flexibilidad cognitiva, junto con un procesamiento focalizado de la información.

En cuanto al funcionamiento social y adaptativo, más jóvenes de los previstos puntuaron por encima del corte clínico en la escala de comportamiento adaptativo de Vineland (VABS, Sparrow et al., 2005), cumplimentadas por los padres y los profesores en ambos momentos temporales (Mandy et al., 2016). La opinión de los padres reflejó que los déficits en socialización, en habilidades de la vida diaria y en funcionamiento adaptativo se mantuvieron estables a lo largo del tiempo, mientras que los profesores informaron sobre un empeoramiento en las habilidades de comunicación en la escuela secundaria respecto a la escuela primaria (Mandy et al., 2016).

Las altas tasas de dificultades de salud mental concurrentes en individuos con TEA persistieron en la mayoría de los estudios durante la transición de la educación primaria a la secundaria (Mandy et al., 2016; Simonoff et al., 2013). La investigación de Verheij et al. (2018) informó que en la evaluación de seguimiento un conjunto de trastornos comórbidos disminuyó (por ejemplo, el 45% de TDAH frente al 39%) mientras que la tasa de depresión mayor aumentó (8% frente al 10%). En un único estudio (May et al., 2014) se informaron posibles diferencias de género, destacando que los varones eran más hiperactivos y tenían más apoyo durante la transición escolar, mientras que las mujeres eran más ansiosas socialmente. El menor nivel de síntomas externalizantes en las chicas

podría estar contribuyendo a la infra identificación y a la menor atención a su integración escolar.

Se identificaron diferentes perfiles de lectura en la población con TEA. Un estudio (Asberg et al., 2019) no encontró diferencias en la capacidad social, el cociente intelectual o la gravedad de los síntomas del TEA en los subgrupos de lectores, además de un bajo desarrollo del lenguaje oral temprano entre los "malos lectores". Por el contrario, Solari et al. (2019) encontraron una asociación entre los mejores perfiles de lectura y las puntuaciones más bajas en el ADOS. Además, los individuos con TEA mostraron mayores dificultades de lectura que sus compañeros con DT cuando llegaron a la escuela secundaria.

Por último, ocho estudios abordaron el poder predictivo de diferentes variables en la infancia para determinar los resultados en la adolescencia. El FE temprano mostró un papel relevante en la predicción de resultados posteriores en el TEA, es decir, la varianza en los rasgos autistas (Kenny et al., 2019; Pellicano, 2013) y el mayor rendimiento en matemáticas (St Johns et al., 2018). En particular, los componentes de FE de regulación conductual predijeron los resultados emocionales y conductuales, mientras que la metacognición se asoció al funcionamiento social y adaptativo (Vogan et al., 2018). Además, la gravedad de los síntomas del TEA predijo la comorbilidad psiquiátrica en varias investigaciones (Andersen et al., 2017; Verheij et al., 2015), pero Louwersen et al., (2015) no encontraron ninguna asociación. Una menor gravedad de las manifestaciones del TEA en la adolescencia se asoció a la capacidad de los niños para centrarse en los estímulos sociales, mientras que una mayor gravedad de las conductas e intereses repetitivos y restrictivos (CIRR) se relacionó con una excesiva atención a los detalles (Eussen et al., 2016).

### 5.2.2. Estudio 2

Rosello, R., Berenguer, C., Martinez-Raga, J., Miranda, A., Cortese, S. (2021). **"Subgroups of children with autism spectrum disorder without intellectual disability: a longitudinal examination of executive and socio-adaptive behaviours in adolescence"**. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 2200. <https://doi.org/10.3390/jcm10102220>

Impact Factor JCR (4.24) Quartile 1

El segundo estudio exploró por un lado los perfiles clínicos en una muestra de niños con TEA-sin DI y, por otro lado, el impacto que la gravedad de los síntomas del TEA en la infancia tenía sobre distintas áreas de funcionamiento en la adolescencia, en comparación con niños con DT. Los perfiles clínicos, basados en la gravedad de los criterios A y B del DSM-5 (APA, 2013) y las tres subescalas del SCQ (Rutter et al., 2003) en la línea base, se determinaron utilizando un análisis de clúster jerárquico. El modelo estableció el número óptimo de clúster en tres: el clúster 1 (40%) fue el subgrupo de "gravedad elevada" tanto en los criterios del DSM-5 como en el SCQ; el clúster 2 (35%) o de "gravedad moderada" presentó puntuaciones intermedias en la mayoría de las variables; y por último el clúster 3 (25%) con "baja gravedad de conductas e intereses restringidos y repetitivos (CIRR)". Las diferencias estadísticamente significativas en la gravedad de los síntomas TEA entre los subgrupos se confirmaron con el análisis multivariante de la varianza (MANOVA).

Posteriormente, los análisis post hoc de Tukey mostraron diferencias estadísticamente significativas en el criterio A del DSM-5 (comunicación social e interacción social) entre el clúster 1 "gravedad elevada" y el clúster 2 "gravedad moderada", mientras que no hubo diferencias significativas entre el clúster 1 y el clúster 2 en el criterio B del DSM-5 (CIRR) y en la subescala de comportamiento restringido, repetitivo y estereotipado del SCQ. Ambos clústeres mostraron diferencias significativas con el clúster 3 "baja gravedad de CIRR". En cuanto a las subescalas del SCQ se observó un patrón similar: hubo diferencias significativas entre los tres grupos en los déficits sociales y en los problemas de comunicación, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el clúster 2 y el clúster 3 en la escala de déficits sociales del SCQ.

Se analizaron diferentes dominios en la adolescencia: funciones ejecutivas (FE), teoría de la mente (ToM), habilidades de la vida diaria, socialización, comportamiento prosocial, dificultades con los compañeros e integración social en la escuela secundaria. Los resultados cognitivos en la adolescencia se compararon entre los distintos subgrupos clínicos de niños con TEA y el grupo de DT realizando una prueba MANOVA (Wilk's Lambda ( $\Lambda$ ) = 0.33  $F_{(27,175)} = 3.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2p = 0.31$ ). Análisis post hoc indicaron que los tres subgrupos se diferenciaron significativamente del grupo control en inhibición, cambio, iniciativa y supervisión de la tarea. El clúster 1 "gravedad elevada" y el clúster 2 "gravedad moderada" también mostraron diferencias con el grupo de DT en control emocional, memoria de trabajo, planificar/organizar, organización de materiales e iniciativa.

En cuanto a las habilidades sociales y adaptativas, la prueba MANOVA reveló diferencias estadísticamente significativas entre los tres subgrupos con TEA y el grupo control en todas las variables (Lambda de Wilk ( $\Lambda$ ) = 0,62  $F(21,175) = 13,6$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta^2p = 0,60$ ). Específicamente, el grupo con DT mostró diferencias significativas en comparación con los tres clústeres en socialización y habilidades de la vida diaria, medidos con la escala de comportamiento adaptativo de Vineland (VABS) (Sparrow et al., 2005), problemas con iguales y ToM. Asimismo, los tres subgrupos se diferenciaron en las habilidades de la vida diaria y la socialización. En la subescala de comportamiento prosocial del SDQ (Goodman, 1997) hubo diferencias significativas entre el grupo control y los clústeres 1 y 2, así como entre el clúster 1 y el 3. Por último, se observaron diferencias significativas en la transición óptima a la escuela secundaria entre el grupo con DT y el clúster 1, y entre el clúster 1 y el clúster 3.

En general, en este estudio los niños con TEA-sin DI que integraron el subgrupo clínico de mayor gravedad de síntomas experimentaron más dificultades comunicativas y adaptativas en la adolescencia. Los hallazgos también enfatizaron la relevancia de los comportamientos e intereses restringidos y repetitivos, y el desafío que suponen para el desarrollo ejecutivo, social y adaptativo de los individuos con TEA, incluso de aquellos sin limitaciones intelectuales.

### 5.2.3. Estudio 3

Rosello, R., Martínez-Raga, J., Tomás, J.M., Mira, A., Cortese, S. (2022). **“Cognitive and behavioral profiles in children with Autism Spectrum Disorder with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”**. *Journal of Child and Adolescent Mental Health*, online ahead of print. doi: 10.1111/camh.12562.

Impact Factor JCR (2.17) Quartile 2

Este estudio prospectivo analizó los cambios clínicamente relevantes de individuos con TEA y TEA con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TEA+TDAH) en la infancia y la adolescencia. Las variables evaluadas en ambos momentos temporales fueron la regulación de la conducta, la metacognición, la teoría de la mente (ToM), las dificultades emocionales/conductuales y las actitudes de aprendizaje.

Los profesores cumplimentaron la escala Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF; Gioia et al, 2000). Las subescalas inhibición, cambio y control emocional

comprenden el índice de regulación de la conducta (BRI), y el índice de metacognición (MI) incluye las subescalas memoria de trabajo, iniciativa planificación/organización, organización de materiales y supervisión de tareas. El inventario ToM (Hutchins, Prelock y Bonazinga-Bouyea, 2014; adaptación al español de Pujals et al., 2016) se utilizó para evaluar la comprensión de metarrepresentaciones, inferencias de segundo orden y juicios sociales. Para evaluar los problemas de internalización/externalización se utilizó la puntuación total del cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ) (Goodman., 2001), generada mediante la suma de las subescalas de problemas emocionales, de conducta, de hiperactividad/inatención y de relaciones con los compañeros. La escala de comportamiento de aprendizaje (LBS; McDermott, Green y Francis, 2001) informó sobre la motivación/competencia, la actitud hacia el aprendizaje, la persistencia/atención y la estrategia de aprendizaje/flexibilidad.

Se realizó un ANOVA mixto 2x2 (estatus diagnóstico del participante: TEA- y TEA+TDAH; tiempo: línea de base y 5 años después) con medidas repetidas en cada uno de los dominios en los dos períodos de tiempo para explorar las trayectorias. En cuanto al funcionamiento cognitivo, se encontraron los mismos resultados para la regulación de la conducta, la metacognición y la teoría de la mente, con efectos principales significativos del tiempo y del estatus diagnóstico de los participantes (grupo), y sin interacción significativa entre el tiempo y el grupo. Estos resultados indicaron que, aunque ambos grupos de participantes tendieron a mejorar con el tiempo, los individuos con TEA- obtuvieron mejores resultados que el grupo con TEA+TDAH en ambos momentos temporales. Asimismo, el ANOVA mixto sobre las conductas relacionadas con el aprendizaje mostró efectos principales para el tiempo y el grupo, con mejores puntuaciones en el grupo TEA-. No hubo una interacción significativa (tiempo x grupo) lo que sugiere que la magnitud de las mejorías no diferenció las trayectorias de los dos grupos en el tiempo.

Se encontró una interacción estadísticamente significativa (tiempo x grupo) para los problemas de internalización/externalización, con mejoría en el grupo TEA+TDAH, mientras que las puntuaciones de los participantes TEA- fueron muy similares a lo largo del tiempo. No se encontró un efecto significativo para el tiempo, sin embargo, el estatus diagnóstico del participante (grupo) tuvo un efecto significativo en los problemas de internalización/externalización y el grupo TEA+TDAH tuvo puntuaciones ligeramente mejores en T1 y T2.

Además, el objetivo secundario de este estudio era analizar el poder de las variables cognitivas y conductuales para predecir la gravedad de síntomas nucleares del

TEA en la adolescencia. Se utilizó un análisis de regresión múltiple jerárquica: la puntuación total del cuestionario de comunicación social (SCQ) (Rutter et al., 2003) en el T2 fue la variable dependiente y el primer bloque de predictores fueron las puntuaciones totales de FE, ToM, SDQ y LBS. En un segundo bloque, se introdujeron las interacciones de todos los predictores cuantitativos y el grupo. Los resultados mostraron que la asociación entre los predictores cuantitativos y la variable dependiente cambiaba según el grupo. Todos los predictores explicaron colectivamente alrededor del 20% de la varianza, y la puntuación total del SDQ en la línea de base fue el único predictor significativo que explicó individualmente el mayor porcentaje de varianza de los rasgos autistas en la adolescencia.





## DISCUSIÓN

---



## 6.1. Discusión general

La adolescencia representa una etapa evolutiva con muchas exigencias debido al aumento de retos sociales, cognitivos y académicos. Al pasar a la escuela secundaria se espera que los estudiantes sean más independientes en tareas que requieren organización, gestión del tiempo, aprendizaje conceptual y una estrecha interacción social con los compañeros. Los jóvenes con TEA, incluidos los que no tienen DI, pueden ser propensos a una serie de déficits en la adolescencia y los estudios prospectivos nos permiten comprender mejor las trayectorias de desarrollo. Sin embargo, la mayor parte de la investigación se ha focalizado en la primera infancia, con poca atención a la transición al periodo de la adolescencia.

Al menos que conozcamos, ninguna revisión sistemática anterior ha recogido datos sobre las trayectorias de desarrollo de los niños con TEA-sin DI desde la infancia hasta la adolescencia. Es relevante revisar los estudios sobre este subgrupo ya que un mayor CI se asocia con trayectorias diferenciales de desarrollo (Magiati et al., 2014). Desde esta consideración, el primer objetivo de la presente tesis fue examinar la gravedad de los síntomas del TEA, el CI, las habilidades socio-adaptativas, las FE, los problemas de salud mental co-ocurrentes y el rendimiento académico de los adolescentes con TEA-sin DI, tal como se informa en los estudios longitudinales.

Los hallazgos señalan una alta estabilidad de la condición de TEA-sin DI en la adolescencia, manteniendo un 80% de los individuos el diagnóstico. La cifra es consistente con las cifras reportadas en estudios de seguimiento en la primera infancia (Giserman-Kiss & Carter, 2019) y en la edad adulta (Helles et al., 2015). No obstante, en individuos con un CI superior a 70 la estabilidad diagnóstica es menor que cuando el TEA se presenta con DI (Pellicano, 2012). También en la revisión sistemática que se llevó a cabo se observó que la gravedad en los síntomas nucleares de TEA persistió en el tiempo tanto en varones como en mujeres. Las puntuaciones de CI experimentaron ligeros cambios, con independencia del lapso temporal entre la evaluación de la línea base y de seguimiento o los procedimientos de evaluación utilizados.

En cuanto al FE y la ToM, probablemente las teorías más extendidas sobre el TEA, los hallazgos muestran que los participantes del grupo con TEA-sin DI tienen un menor rendimiento en los dos dominios, en comparación con los participantes con DT (Andersen et al., 2015; Kouklari et al., 2019; Pellicano, 2010; Vogan et al., 2018). Sin embargo, los déficits grupales no podrían considerarse universales ya que se detectaron diferencias individuales en el procesamiento cognitivo de la información. Así, las comparaciones intra-

grupo mostraron que los adolescentes con TEA mejoraron su rendimiento en tareas de ToM, FE en general, e inhibición y flexibilidad en particular (Cantio et al., 2018).

Pocos estudios longitudinales han aportado datos sobre el funcionamiento adaptativo, y la información disponible sugiere que las dificultades eran estables en el tiempo (Mandy et al., 2016). Por el contrario, la comorbilidad psiquiátrica ha sido el foco de muchos de los estudios longitudinales que fueron incluidos en la revisión. A pesar de la variedad de los procedimientos de evaluación utilizados, los resultados en conjunto indicaron una alta persistencia de los problemas de salud mental en la adolescencia (Mandy et al., 2016; Simonoff et al., 2013). Hubo pocos cambios a lo largo del tiempo como un ligero aumento de los síntomas depresivos, mientras que las manifestaciones de ansiedad, TDAH y trastorno oposicionista desafiante disminuyeron ligeramente (Verheij et al., 2018). Se encontraron tendencias de continuidad similares en relación con los logros de aprendizaje. Así mismo los déficits en habilidades de lectura y escritura mostraron estabilidad desde la infancia hasta la adolescencia (Grimm et al., 2018; Solari et al., 2019).

Por último, la revisión de los estudios prospectivos identificó posibles predictores en la infancia de los resultados de TEA-sin DI en la adolescencia. La comunicación social, las conductas/intereses repetitivos restrictivos (CIRR) y las habilidades adaptativas fueron predichas en parte por el FE y un estilo de procesamiento centrado en los detalles (Kenny et al., 2019; Pellicano, 2010, 2013). Por otra parte, los déficits en la regulación emocional se asociaron a dificultades emocionales/conductuales posteriores y los problemas en metacognición a habilidades adaptativas pobres. La estabilidad de la comorbilidad psiquiátrica en la adolescencia se relacionó con comportamientos estereotipados y bajo interés social en la infancia (Verheij et al., 2015). Sorprendentemente, los problemas de salud mental concurrentes no se asociaron a la gravedad del TEA en la adolescencia (Lowersen et al., 2015). Por último, las habilidades sociales y lingüísticas tempranas mostraron un poder predictivo del rendimiento posterior en lectura (Westerveld et al., 2018).

La revisión sistemática realizada destacó que el diagnóstico de TEA-sin DI y las trayectorias de desarrollo eran bastante estables cuando los niños llegaban a la adolescencia. Sin embargo, a pesar de las mejoras en el tiempo, persisten los problemas ejecutivos, adaptativos, de procesamiento social y de salud mental, de modo que el progreso evolutivo de los individuos con autismo no se corresponde al de los compañeros con DT. Los datos sobre el funcionamiento de los individuos con TEA en la edad adulta informados por otras revisiones sistemáticas y metaanálisis no son más positivos. En

concreto, un 20% de adultos logran un buen resultado mientras que un 49.3% muestran resultados pobres que fueron predichos por el CI (Masson et al., 2021).

Las presentaciones clínicas y las trayectorias del autismo no son homogéneas. Dos variables que se han relacionado con los resultados longitudinales a lo largo del ciclo vital son la capacidad intelectual y la gravedad de los síntomas autistas. De hecho, el funcionamiento intelectual puede ser esencial para explorar la variabilidad de los fenotipos del TEA. Sin embargo, pocas investigaciones centradas en las características fenotípicas han identificado posibles subgrupos de niños con TEA-sin DI, a pesar de que representan aproximadamente dos tercios de la población con TEA (Baio et al., 2018; Maenner et al., 2020).

El segundo objetivo de esta tesis fue identificar empíricamente perfiles clínicos de los niños con TEA-sin DI, basándose en la gravedad de los síntomas nucleares en la infancia, y explorar cómo estos subgrupos evolucionaron en la adolescencia. Hasta donde sabemos, esta es la primera investigación prospectiva que evalúa los cambios que experimentan los jóvenes con TEA-sin DI en varios dominios cognitivos y conductuales, en comparación con un grupo control con DT. Este objetivo representa un intento de caracterización de fenotipos clínicos en el autismo.

Mediante un análisis de clúster se identificaron tres subgrupos clínicos. El clúster 1 (40.4%) "gravedad elevada" presentó una intensidad y frecuencia significativas en las características centrales del autismo. El clúster 2 (34.6%), de "gravedad moderada", y el clúster 3 (25%), de "gravedad baja", mostraron deficiencias sociales similares, pero el clúster 3 obtuvo mejores puntuaciones en las subescalas de conductas/intereses repetitivos restrictivos (CIRR) y de problemas en la comunicación del cuestionario de comunicación social (SCQ). Otros estudios realizados en la infancia con participantes con TEA con DI o con una notable heterogeneidad en su CI obtuvieron resultados similares. Cholenkery et al. (2016) identificaron tres clústeres: uno presentaba puntuaciones bajas en los rasgos autistas; otro subgrupo mostraba alta presencia de rasgos autistas; y un tercer subgrupo con alteraciones sociales y comunicativas y menos CIRR. Georgiades et al. (2013) también diferenciaron tres subgrupos en función de las dificultades en la comunicación social (CS) y CIRR. La mayoría de los participantes (56%) formaban parte del clúster con mayor gravedad de síntomas, mientras que una minoría (10%) componía el clúster con menos déficits en CS y puntuaciones relativamente altas en CIRR. Zheng et al. (2019) informaron de tres clústeres de niños con TEA-sin DI basados en la intensidad de conductas e intereses repetitivos/restrictivos independientemente del nivel de las manifestaciones socio-comunicativas. Los tres clústeres mostraron diferentes perfiles en

las medidas conductuales y adaptativas aplicadas y los CIRR contribuyeron a diferenciar entre los dos subgrupos con déficits socio-comunicativos moderados-graves.

Posteriormente se analizaron las diferentes trayectorias de desarrollo de los tres subgrupos clínicos, ampliando los hallazgos de otras investigaciones prospectivas al centrarse en un periodo tan desafiante como la adolescencia. En relación con el FE, se observaron diferencias significativas y tamaños del efecto moderados para la mayoría de las funciones ejecutivas, evaluadas con el BRIEF, en los individuos con TEA-sin DI en comparación con el grupo con DT. En particular, los tres subgrupos de TEA mostraron más déficits significativos en inhibición, cambio, iniciación y supervisión de la tarea que el grupo control, aunque estaban emparejados en capacidad cognitiva. Por lo tanto, el rendimiento en las diferentes FE puede contribuir a identificar diferentes subtipos clínicos dentro del espectro y ofrecer oportunidades para desarrollar intervenciones dirigidas (Demetriou et al., 2019). Además, las deficiencias en FE eran heterogéneas y estaban relacionadas con la gravedad de los síntomas centrales del TEA. Es decir, los dos grupos con TEA de "alta gravedad" y "gravedad moderada" con elevados CIRR tenían puntuaciones significativamente más bajas en control emocional, memoria de trabajo, planificación y organización de materiales, que los participantes con DT. El clúster "baja gravedad de CIRR" también mostró un peor rendimiento de FE en comparación con el grupo de DT, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística. Estos resultados están en consonancia con otros estudios empíricos que informan de una relación entre una mayor gravedad de los síntomas nucleares y peor FE (Van Eylen et al., 2015).

En relación con los aspectos sociales y adaptativos, los tres subgrupos con autismo presentaron diferencias significativas en comparación con el grupo con DT. Los adolescentes con TEA, incluso cuando son cognitivamente capaces, e independientemente de la gravedad de los síntomas durante la infancia, generalmente presentan dificultades en las relaciones con los compañeros y en las habilidades de la vida diaria, junto con pobres habilidades de ToM y baja competencia social en el entorno escolar. El grado de las deficiencias sociales y adaptativas se relacionó con la gravedad de los síntomas nucleares del TEA, de modo que el subgrupo con "gravedad elevada" de CS y CIRR mostró una conducta adaptativa significativamente peor en los dominios de socialización y habilidades de la vida diaria que los otros dos grupos de TEA, "gravedad moderada" y "baja gravedad de CIRR. ". El clúster de "baja gravedad de CIRR" no mostró diferencias significativas en comparación con el grupo de DT en la conducta prosocial que implica cooperar, compartir, mostrar empatía o apoyo emocional. De hecho, considerando en conjunto ambos análisis (FE y conductas socio-adaptativas), este clúster mostró una

iniciativa significativamente mayor que los otros dos clústeres, lo que sugiere que un mayor desarrollo de dicha función ejecutiva beneficia la conducta prosocial y la inclusión social (Bednarz et al., 2020). En cualquier caso, los tres subgrupos clínicos presentaron trayectorias de desarrollo relativamente diferentes en la adolescencia en cuanto a socialización, habilidades de la vida diaria, conducta prosocial y en alguna FE.

La presente investigación, a través de la identificación de las características presentes en niños con TEA-sin DI, pone de manifiesto las necesidades específicas de cada subgrupo clínico dada la heterogeneidad de la condición. Las intervenciones para el subgrupo de "baja gravedad de CIRR" requerirán una aproximación precisa con el foco en las manifestaciones nucleares. Por el contrario, el subgrupo de "gravedad elevada" de CS y CIRR necesitará también una intervención dirigida a potenciar el desarrollo adaptativo y emocional. La evaluación de las trayectorias de la gravedad de los síntomas en el autismo se considera importante ya que existen puntos de inflexión que cambian la pendiente de las trayectorias (Georgiades et al., 2022). Estos hallazgos apoyarían la identificación y el uso de las habilidades de lenguaje, cognitivas y de funcionamiento adaptativo como especificadores en el DSM-5.

El autismo suele coocurrir con otros trastornos psiquiátricos que pueden repercutir en el funcionamiento adaptativo y agravar algunas características como la pasividad, el aislamiento social, la agresividad y la irritabilidad. Alrededor del 55% de los individuos con TEA presentan una comorbilidad psiquiátrica y el TDAH es una de las más prevalentes (Hossain et al., 2020). En un metaanálisis reciente, la estimación conjunta de la prevalencia del TDAH a lo largo de la vida en el TEA fue del 40.2% (Rong et al., 2021). Impulsado por numerosos estudios empíricos que informan de una alta comorbilidad entre ambas condiciones, la 5ª versión del DSM propuso por primera vez el diagnóstico co-ocurrente de TEA+TDAH. Sin embargo, hasta ahora ningún estudio prospectivo ha evaluado los resultados del desarrollo de los niños con TEA+TDAH en comparación con los niños con TEA-.

El tercer y último estudio de la tesis pretendía abordar esta cuestión. Su objetivo era comparar los perfiles de desarrollo de los niños con TEA+TDAH y TEA- en la adolescencia e identificar posibles predictores tempranos de la gravedad posterior de los síntomas nucleares. Los resultados indicaron que tanto en la infancia como en la adolescencia los individuos con TEA+TDAH experimentaron más deficiencias en todas las áreas evaluadas, es decir, regulación de la conducta, metacognición, teoría de la mente, problemas emocionales/conductuales y actitudes de aprendizaje. Otros hallazgos cros seccionales también apoyan una presentación generalmente más severa en el grupo

comórbido (Antshel & Russo, 2019; Leitner, 2014; Yerys et al., 2020) que podría explicarse en parte por los déficits característicos de impulsividad y control inhibitorio del TDAH.

En cuanto a dominios concretos, este estudio analizó los índices de regulación conductual y metacognición, dos componentes principales del FE. Se observaron efectos significativos en ambos índices para el grupo y el tiempo, lo que indica que el grupo TEA+TDAH obtuvo peores puntuaciones en la infancia y en la adolescencia que el grupo TEA-. Se encontraron déficits similares en el funcionamiento ejecutivo, también medido con el BRIEF, para la coexistencia de TEA+TDAH en un estudio transversal (Dajani et al., 2016). Además, estos resultados han sido apoyados en recientes revisiones sistemáticas que incluyen estudios que utilizaron medidas de FE basadas en el rendimiento e indirectas basadas en estimaciones de padres y profesores (Benallie et al., 2021; Rosello et al., 2021). Promover el FE en los niños con TEA- y especialmente en los TEA+TDAH es clave dado el relevante papel que el FE tiene en la cognición social, el rendimiento académico, las capacidades adaptativas y las dificultades de salud mental de los individuos con TEA (Pugliese et al., 2020).

Las habilidades de ToM diferían significativamente entre los grupos TEA+TDAH y TEA- en las evaluaciones de la infancia y la adolescencia, observándose un peor funcionamiento en el grupo comórbido. Una tendencia similar se encontró en otros estudios transversales que sugieren que los síntomas del TDAH pueden exacerbar los déficits en las tareas de ToM como "reading the mind in the eyes" (Colombi & Ghaziuddin et al., 2017). En concreto, las dificultades en la atención sostenida, la inhibición y la memoria de trabajo perjudican la capacidad de reconocer eficazmente las emociones faciales (Van der Meer et al., 2011). No obstante, la mayoría (más del 70%) de los niños y adolescentes del grupo TEA experimentaron dificultades en la ToM.

En el caso de los problemas emocionales/conductuales, hubo un efecto significativo para la interacción, y con el tiempo se observó una disminución de dichas dificultades en el grupo TEA+TDAH, mientras que los participantes con TEA experimentaron un aumento muy leve. De acuerdo con otros estudios, la coocurrencia del TEA con el TDAH en la infancia se asoció con mayor frecuencia de problemas emocionales/conductuales (Yamawaki et al., 2020). En la adolescencia, ambos grupos de autismo, con y sin TDAH, presentaron tasas bastante similares de problemas emocionales y conductuales (68% en TEA+TDAH vs 65% en TEA-). Resumiendo, en términos generales y en línea con otros hallazgos (Carta et al., 2020), se detectó una mayor presencia de problemas externalizantes en los individuos con TEA+TDAH que en TEA sin TDAH.



Los déficits en las habilidades relacionadas con el aprendizaje fueron superiores en el grupo TEA+TDAH que en el TEA-, aunque con el tiempo las diferencias entre los grupos fueron menos acentuadas. En cualquier caso, tanto el grupo TEA+TDAH como TEA- experimentaron problemas significativos relacionados con el aprendizaje en la infancia (84% frente al 61%, respectivamente) y en la adolescencia (74% frente al 54%). Estes et al. (2011) informaron de cifras similares, con más de la mitad de los niños con TEA de alto funcionamiento experimentando dificultades en las actitudes y comportamientos de aprendizaje (Estes et al., 2011). Las conductas de aprendizaje en la escuela, como la motivación/competencia, la actitud hacia el aprendizaje, la persistencia/atención y la estrategia/flexibilidad de aprendizaje, podrían verse afectadas por las deficiencias en la atención y la inhibición, y explicar en parte el alto riesgo de no calificar para la educación secundaria de los adolescentes con TEA+TDAH (Stark et al., 2021).

Por último, se exploraron posibles predictores de la gravedad de las manifestaciones del autismo en la adolescencia. Únicamente las dificultades emocionales y conductuales mostraron poder predictivo, con puntuaciones más altas en el SDQ asociadas a síntomas nucleares más severos. Los hallazgos son consistentes con otro estudio que destacó los problemas emocionales tempranos como predictores de las trayectorias longitudinales de los síntomas del TEA desde la infancia hasta la edad adulta (Simonoff et al., 2019).

## **6.2. Limitaciones**

A pesar de su interés, esta investigación no está exenta de limitaciones. Es necesario señalar el reducido número de participantes. Este hecho hace que los resultados se consideren preliminares y deban ser replicados en futuros estudios prospectivos con muestras más amplias. Asimismo, los resultados son aplicables a niños y adolescentes con TEA-sin DI por lo que las conclusiones no pueden extrapolarse a todo el espectro. La información sobre el estado diagnóstico al inicio del estudio se obtuvo a través de los registros escolares, pero la elegibilidad para el estudio se evaluó con el ADI-R y una entrevista clínica a los padres basada en los criterios del DSM-5.

Además, la mayoría de los participantes del grupo clínico eran varones lo que limita la generalización de los hallazgos a las niñas con TEA de alto funcionamiento con o sin TDAH, aunque refleja la proporción de sexos que se observa habitualmente en los servicios de salud mental infantil y del adolescente y es similar a la de muchos estudios que incluyen muestras clínicas de ambos trastornos del neurodesarrollo (Mandy et al., 2016; Vogan et al., 2018). En cualquier caso, debemos ser conscientes de las diferencias en

la presentación clínica, características cognitivas y comorbilidades entre varones y mujeres con autismo (Hervás, 2022). Nuestro estudio no pudo explorar el papel que jugaba la variable sexo en los resultados, pero es crucial abordar este objetivo en futuros estudios.

La evaluación se basó en cuestionarios con buenas propiedades psicométricas que fueron cumplimentados por los padres y los profesores, aunque éstos son menos robustos que las entrevistas estandarizadas. Un metaanálisis reciente destacó que varias fuentes de información (medidas indirectas y directas) de diferentes informantes podrían enriquecer la evaluación de los individuos con TEA (Tonizzi et al., 2021). Además, los datos sobre las diferentes intervenciones y medicaciones recibidas a lo largo de los años no pudieron ser recogidos en detalle por lo que no fue posible evaluar su papel en los resultados del estudio.

Por último, habría sido potencialmente útil para la práctica clínica analizar las implicaciones de las características familiares, como el estrés, las estrategias de afrontamiento, las emociones expresadas, etc., en los resultados posteriores del desarrollo del TEA. Asimismo, la mayoría de los padres de los participantes habían completado el bachiller (o un grado de FP) (11.53%) o tenían una formación universitaria (55.76%). Por tanto, es probable que sus hijos se criaran en un entorno más motivador que los niños que tienen experiencias familiares menos beneficiosas lo que impone un límite a la generalización.

### **6.3. Implicaciones para la práctica clínica**

La presente investigación consideró diferentes características de los niños y adolescentes con trastornos del neurodesarrollo, concretamente con autismo, con el objetivo de proporcionar información con implicaciones clínicas y educativas. En general, incluso los niños y adolescentes con TEA más capaces desde el punto de vista cognitivo, en comparación a sus compañeros con DT, tendían a mostrar trayectorias de desarrollo más pobres en los dominios de FE, ToM, habilidades adaptativas y de aprendizaje, así como una mayor vulnerabilidad a presentar otros problemas de salud mental, incluyendo depresión, ansiedad y TDAH. Por consiguiente, una evaluación exhaustiva de los niños con autismo que incluya las habilidades adaptativas y de ToM, junto con el cribado de otra sintomatología psiquiátrica (especialmente síntomas de TDAH), es necesaria en la práctica clínica diaria para un abordaje terapéutico completo.

La implementación temprana de programas diseñados para promover el FE de los niños en contextos naturales como es el programa “unstuck and on target” (desligarse y centrar el objetivo) (Kenworthy et al., 2014) podría ser beneficioso dado que los procesos ejecutivos destacan entre los predictores de resultados óptimos en la adolescencia. Las FE tienen un papel influyente en los problemas emocionales y de comportamiento, así como en la comunicación social, los comportamientos e intereses restrictivos/repetitivos y las capacidades de adaptación. Otras investigaciones han apoyado la importancia de los procesos ejecutivos de planificación, habilidades de organización, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva en el progreso académico de los estudiantes con TEA (Dijkhuis et al., 2020). Además, a través de las tareas de toma de perspectiva, el entrenamiento en creencias y otros elementos sociales, la competencia en ToM puede mejorarse en la infancia (Othman & Collet-Klingenberg, 2017), sin olvidar el papel proactivo de padres y profesores para lograr la generalización de las habilidades aprendidas. Nuestros hallazgos también enfatizan la relevancia del comportamiento e intereses restrictivos/repetitivos en el desarrollo ejecutivo, social y adaptativo de los niños con TEA, y aunque los resultados son todavía bastante limitados (Yu et al., 2020), el abordaje de CIRR podría incluirse entre las intervenciones terapéuticas. Los niños y adolescentes también requieren un apoyo educativo específico y adaptado para satisfacer sus necesidades en el contexto escolar. En esta muestra, la mayoría de los adolescentes con TEA recibían apoyo educativo. En concreto, 23.33% de los adolescentes con TEA asistían a la escuela en aulas ordinarias a tiempo completo y sin apoyo educativo; 30% asistían a aulas ordinarias pero recibían apoyo educativo para sus necesidades específicas en el instituto; y por último, 46.66% estaban ubicados en la modalidad de aula de comunicación y lenguaje.

En general, los niños con TEA+TDAH mostraron más dificultades al llegar a la adolescencia que sus iguales con TEA-. La condición co-ocurrente tenía mayores dificultades en la regulación de la conducta, la metacognición y las habilidades de ToM, según lo informado por los padres y los maestros. Por lo tanto, es necesario un seguimiento regular además de intervenciones médicas y psicoeducativas para aquellos niños que presentan síntomas elevados de TDAH y sus familias. La evaluación temprana de síntomas de TDAH co-ocurrentes junto con las estrategias de autorregulación, el asesoramiento personalizado, la modificación de la conducta y las adaptaciones en el aula son componentes clave en las intervenciones para los niños con TEA+TDAH y tienen un valor en el pronóstico (Harrison et al., 2019; Moore et al., 2018). Asimismo, resulta interesante para la práctica clínica el uso de programas dirigidos, como el "desarrollo de la concentración y el autocontrol", que mostró mejorías en la atención, la conducta impulsiva

y la memoria de trabajo de preescolares con síntomas de TDAH (Re, Capodici & Cornoldi, 2015). Por otra parte, los medicamentos para el TDAH son tratamientos eficaces para la inatención, la hiperactividad y la impulsividad en el TEA+TDAH, aunque en estos casos tienen una menor eficacia y más efectos secundarios en comparación con los casos de solo TDAH (Cortese et al., 2012; Persico et al., 2021).

Una última reflexión hace referencia a la importancia de elaborar planes terapéuticos individualizados con la participación de equipos multidisciplinares y las familias a lo largo de las etapas de educación primaria y secundaria. Es necesario que exista una estrecha coordinación entre los profesionales de la salud y de la educación para mejorar las perspectivas interpersonales, educativas y laborales de los jóvenes con TEA-sin DI (Taylor & Seltzer, 2011).

## CONCLUSIONES

---



## 7. Conclusiones

- 1) El diagnóstico de TEA y el cociente intelectual se mantuvieron estables en los estudios prospectivos desde la etapa de la infancia hasta la adolescencia.
- 2) La literatura revisada en relación con los resultados del desarrollo en la adolescencia de los niños con TEA-sin DI informa globalmente de cierta mejora en procesos de FE y procesamiento de la información social (ToM), mientras que las deficiencias en las habilidades adaptativas y los problemas relacionados con la salud mental fueron relativamente estables en el tiempo.
- 3) Los resultados generales en los procesos cognitivos de los adolescentes con TEA-sin DI no alcanzaron los resultados de los individuos con DT emparejados por edad cronológica y mental, tal como se informó en investigaciones prospectivas.
- 4) Utilizando análisis de clúster, se identificaron tres subgrupos de niños con TEA-sin DI en función de la gravedad de los síntomas nucleares del TEA medidos con el cuestionario de comunicación social (SCQ) y los criterios del DSM-5.
- 5) El subgrupo denominado "gravedad elevada" (clúster 1) mostró puntuaciones altas en ambas herramientas de evaluación (DSM-5 y SCQ), seguido del subgrupo "gravedad moderada" (clúster 2). Los niños del subgrupo "gravedad baja" (clúster 3) mostraron déficits moderados en el funcionamiento social y menor intensidad en los patrones de comportamiento e intereses restrictivos y repetitivos.
- 6) De acuerdo con la evaluación del seguimiento en la adolescencia, el clúster 1 experimentó más dificultades en socialización y en las habilidades adaptativas en comparación con los otros dos subgrupos.
- 7) En el seguimiento, los adolescentes de los tres subgrupos clínicos experimentaron problemas significativos en el FE, en la ToM, en socialización y en las habilidades adaptativas, en comparación a los iguales con DT.
- 8) Los grupos de TEA y TEA+TDAH tuvieron trayectorias de desarrollo diferentes, presentando el grupo comórbido deterioros más severos en el funcionamiento cognitivo y adaptativo.
- 9) El estatus diagnóstico TEA+TDAH aumentó la probabilidad de experimentar más dificultades emocionales/conductuales.
- 10) Los problemas emocionales y conductuales en la infancia se asociaron a la posterior gravedad de los síntomas nucleares del TEA.





## SUMMARY

---

FOLLOW-UP STUDY OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER IN  
ADOLESCENCE.

EFFECTS OF COMORBIDITY WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

---



## INTRODUCTION

### 8.1. Brief history

The term “autism” first came into use in 1911 by Eugen Bleuler, describing an idiosyncratic self-absorbed mental state which he thought to be tied to symptoms of schizophrenia. Autism is a neurodevelopmental disorder characterized by impairments in reciprocal social interaction and communication, and stereotyped, restricted, and repetitive patterns of behaviours and interests. Leo Kanner made the distinction between autism and schizophrenia in children, reporting that autism was due to a deviation from typical neurodevelopment and emphasized several characteristics: inability to form appropriate social relationships, odd use of language and an excessive “preservation of sameness”.

In the 70s Rutter suggested that childhood schizophrenia, the term used to describe autistic symptoms in children with schizophrenia and autism together, was not helpful. His position propelled the inclusion of a separate category for neurodevelopmental disorders in the third edition of DSM (DSM-III). DSM successive editions contributed to update the definition and classification of autism (autism disorder, pervasive developmental disorder, Asperger, Rett’s disorder and childhood desintegrative disorder). The DSM-5 (American Psychiatric Association. 2013) represented an important change in the conceptualization of autism as a single diagnosis based on multiple dimensions. The shift improved diagnostic specificity and sensitivity. In fact, over 90% of children with pervasive developmental disorder would meet ASD criteria according to DSM-5.

DSM-5 (as ICD- 11) restructured the previous model of three domains of deficits in two core areas: social interaction and communication, and restricted/repetitive behaviours/interests.

### 8.2. Current classifications

The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) constitutes a step towards a dimensional understanding of autism. The criterion for the disorder comprises five symptom clusters (A-E).

A. Persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts, as manifested by all of the following, currently or by history:

A.1. Deficits in social-emotional reciprocity, ranging, for example, from abnormal social approach and failure of normal back-and-forth conversation; to reduced sharing of interests, emotions, or affect; to failure to initiate or respond to social interactions.

A.2. Deficits in nonverbal communicative behaviours used for social interaction, ranging, for example, from poorly integrated verbal and nonverbal communication; to abnormalities in eye contact and body language or deficits in understanding and use of gestures; to a total lack of facial expressions and nonverbal communication.

A.3. Deficits in developing, maintaining, and understanding relationships, ranging, for example, from difficulties adjusting behaviour to suit various social contexts; to difficulties in sharing imaginative play or in making friends; to absence of interest in peers.

B. Restricted, repetitive patterns of behaviour, interests, or activities, as manifested by at least two of the following, currently or by history:

B.1. Stereotyped or repetitive motor movements, use of objects, or speech (e.g., simple motor stereotypies, lining up toys or flipping objects, echolalia, idiosyncratic phrases).

B.2. Insistence on sameness, inflexible adherence to routines, or ritualized patterns of verbal or nonverbal behaviour (e.g., extreme distress at small changes, difficulties with transitions, rigid thinking patterns, greeting rituals, need to take same route or eat same food every day).

B.3. Highly restricted, fixated interests that are abnormal in intensity or focus (e.g., strong attachment to or preoccupation with unusual objects, excessively circumscribed or perseverative interests).

B.4. Hyper- or hypo reactivity to sensory input or unusual interest in sensory aspects of the environment (e.g., apparent indifference to pain/temperature, adverse response to specific sounds or textures, excessive smelling or touching of objects, visual fascination with lights or movement).

C. Symptoms must be present in the early developmental period (but may not become fully manifest until social demands exceed limited capacities or may be masked by learned strategies in later life).

D. Symptoms cause clinically significant impairment in social, occupational, or other important areas of current functioning.

E. These disturbances are not better explained by intellectual developmental disorder (intellectual disability) or global developmental delay. Intellectual developmental disorder

and autism spectrum disorder frequently co-occur; to make comorbid diagnoses of autism spectrum disorder and intellectual developmental disorder, social communication should be below that expected for general developmental level.

Note: individuals with a well-established DSM-IV diagnosis of autistic disorder, Asperger's disorder, or pervasive developmental disorder not otherwise specified should be given the diagnosis of autism spectrum disorder. Individuals who have marked deficits in social communication, but whose symptoms do not otherwise meet criteria for autism spectrum disorder, should be evaluated for social (pragmatic) communication disorder.

*Specify* current severity based on social communication impairments and restricted, repetitive patterns of behaviour: Requiring very substantial support, substantial support or support.

*Specify* if: with or without accompanying intellectual impairment and with or without accompanying language impairment.

*Specify* if: associated with a known genetic or other medical condition or environmental factor. Associated with a neurodevelopmental, mental, or behavioural disorder

*Specify* if: with catatonia

DSM 5-TR (2022) now includes the words "all of the following" before the criteria to ensure that all are being met and consequently this should result in fewer diagnoses. The second change is related with "the specifiers"; the DSM 5-TR version mentions "associated with a neurodevelopmental, mental or behavioural problem". The substitution of the word "disorder" with "problems" allows additional co-occurring diagnoses but does not require these to be diagnosable conditions (for example, self-injury).

The 11th edition of the International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11, 2018) defines the same blocks of symptoms and notes that autism spectrum disorder is characterized by persistent deficits in the ability to initiate and to sustain reciprocal social interaction and social communication, coupled with a range of restricted, repetitive, and inflexible patterns of behaviour and interests.

The onset of the disorder occurs typically in early childhood, but symptoms may not become fully evident until later when social demands exceed limited capacities. Deficits are sufficiently severe to cause impairment in personal, family, social, educational, occupational, or other important areas of functioning and are usually a pervasive feature

of the individual's functioning observable in all settings, although they may vary according to social, educational, or other contexts.

The ICD-11 specifies that there are several sub-types of autism spectrum disorder, depending on levels of intellectual and language development. This encompasses the whole range of ability, from individuals with high IQ and good language to those with intellectual disability and no functional language.

### **8.3. Clinical manifestations, description, and evaluation**

The diagnosis of ASD is made from a multidisciplinary approach where different professionals provide their assessment (e.g., reports collecting academic skills, etc.) and it is based on three principles (Constantino & Charman, 2016):

- 1) Knowledge of the clinical history: family and personal history of psychiatric conditions and other medical problems, psychosocial and demographic data, profile of strengths and vulnerabilities, as well as a detailed developmental history including early history (pregnancy, delivery, birth, birth weight, place of birth, neonatal history including any complications), early temperament, motor milestones, adaptive and social skills, toilet training, speech, and language.
- 2) Identification of symptoms: using interviews with parents or caregivers and a direct observation of children in different settings. On the one hand, the modified autism early detection questionnaire (M-CHAT) (Robins et al., 2014) and the social communication questionnaire (SCQ) (Rutter, Bailey & Lord, 2003) are some of the most commonly used instruments for a first screening, defined as a formal, brief and standardized evaluation. Possibly the widespread use of screening procedures would reduce the age of diagnosis of the disorder that on average corresponds to 60.5 months (van't Hof et al., 2021). On the other hand, it is recommended the use of standardised instruments such as the autism diagnostic interview (ADI-R) (Lord, Rutter & Le Couteur, 1994) and the autism diagnosis observation schedule (ADOS) (Lord, Rutter, DiLavore & Risi, 1999) that require specific training for their application. It has been proven that when both are used together, they reach levels of diagnostic accuracy of ASD of 80.8% (Falkmar et al., 2013). In other studies comparing statistical data for the ADI-R, ADOS, and the childhood autism rating scale (CARS) (Schopler et al., 1998), the ADOS was found to have the highest sensitivity and CARS the highest specificity (Randall et al., 2018).

- 3) Differential diagnosis: it is essential to rule out that the identified symptoms are not better explained by other medical causes. Differential diagnoses commonly include intellectual disability, global developmental delay, social communication disorder, language disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and reactive attachment disorder. In some cases, complementary tests such as molecular genetics, electroencephalograms or metabolic studies may be necessary to evaluate coexisting conditions.

#### **8.4. Epidemiology of ASD**

The prevalence of autism spectrum disorders has increased significantly in recent years due to an increased understanding of the disorder, modifications in the diagnostic criteria and the elaboration of more sophisticated tools that are allowing to identify less serious cases (Aggermaes, 2018). The increase has mainly occurred in the ASD subgroup without intellectual disability (ID), that is, autism with a severity level of 1.

A recent systematic review (Zeidan et al., 2022) with 71 studies published since 2012 concluded that approximately 1/100 children are diagnosed with ASD worldwide (considering the impact of geographic, ethnic, and socioeconomic factors on the prevalence estimates). In Spain, the prevalence of ASD has been studied in a sample of 5555 children, taking into account parent and teacher information (Morales-Hidalgo et al., 2018). The individual assessment included the ADI-R, ADOS-2 and Wechsler scales. The estimated prevalence was 1.55% in pre-schoolers and 1% in school-age children which are close to the international ratings and much higher than those suggested by previous national reports.

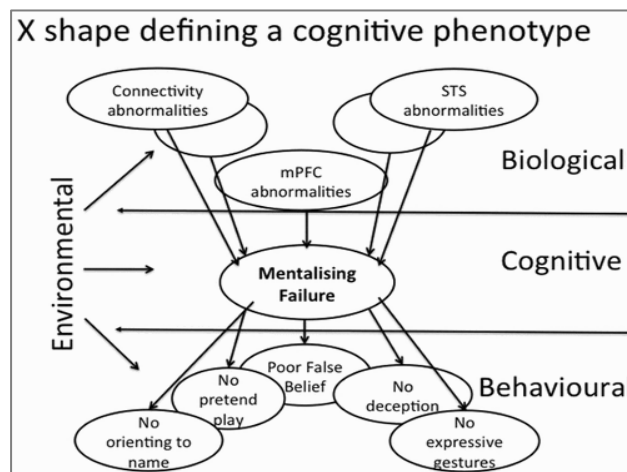
The median percentage of autism cases with co-occurring intellectual disability has been estimated in 33%. Therefore, the subgroup without intellectual disability represents about two-thirds of the total (25% in the borderline range, IQ= 71-85, and 44% with IQ scores in the average to above average range, IQ > 85) (Baio et al., 2018). Nevertheless, the course of the autistic disorder is not necessarily correlated with the intellectual quotient (IQ) so people with ASD-without ID comprise a vulnerable population with more impairments than expected for their cognitive level (Szatmari et al., 2015). Intellectual functioning may be crucial in exploring the variability in the behavioural expression of ASD phenotypes. Surprisingly, few investigations focusing on phenotypic characteristics have identified potential subgroups of children with ASD-without ID. Therefore, the present thesis is focused on children and adolescents with ASD without intellectual disability in order to expand our knowledge about this subgroup.

Girls and women with ASD-without ID seem to "camouflage" their conversational deficits and show a greater ability to adapt to the social environment (de Giambattista et al., 2021), appearing to have greater social skills than boys. Potential differences in verbal social communication, possible reflection of biological differences in social motivation, could be contributing to the under-detection and late diagnosis of autism in the female population (Cola et al., 2020; Hervás, 2022). A recent meta-analysis shows that the evaluation instruments used in the diagnostic process do not reflect the differences in communication and social interaction between men and women with autism (Wood-Downie et al., 2021).

### 8.5. Aetiology and risk factors of ASD

The specific causes of autism are not yet known, but decades of research support a descriptive multifactorial model integrating genetic, epigenetic, and environmental factors that act interdependently (Hertz-Picciotto, Schmidt & Krakowiak, 2018). In addition, the cognitive theories provide an explanatory substratum of behavioural manifestations of the autistic disorder. The interdisciplinary cognitive model by Uta Frith (1999/2012; Morton and Frith, 1995) analyses behavioural symptoms in relation to cognitive and neurobiological factors. From this perspective, the model includes three levels to depict the relationships between brain and behaviour, facilitating the description of the phenotypes (see Figure 1).

**Figure 1.** Interdisciplinary cognitive model by Uta Frith





### *8.5.1. Neurobiological and genetic factors*

ASD is a highly heritable disorder. This circumstance has been demonstrated by twin and family studies (Tick et al., 2016). In addition, molecular genetic studies have identified rare alterations in the sequence of DNA or the structure of the chromosome that confer risk of ASD (Havdahl et al., 2021). A genome-wide association meta-analysis of 18,381 individuals with ASD and 27,969 controls identified genome-wide-significant loci and found both quantitative and qualitative polygenic heterogeneity across ASD subtypes (Grove et al., 2019). However, genetic findings are sometimes shared with other heterogeneous groups that are not autistic. In fact, as ASD co-occurs with other neurodevelopmental disorders, in particular, attention deficit disorder (ADHD) and intellectual disability (ID), it is complicated to distinguish which variations are responsible for the phenotypes of the co-occurrence.

On the other hand, although specific neuroanatomic abnormalities are not a characteristic of autism, subtle anatomical and functional differences have been observed in neuroimaging and electrophysiological studies. Future and more complex studies of brain structure and function will report findings that will be integrated into developmental models of behaviour with possible targets or markers for change.

### *8.5.2. Environmental factors*

Many environmental factors could increase the risk of autism through several underlying mechanisms such as genetic and epigenetic effects. A recent systematic review (Carlsson et al., 2022) has identified an extended spectrum of environmental factors for ASD, including parental age, birth trauma, and hypoxia. Other factors such as maternal obesity, short intervals between pregnancies, gestational diabetes mellitus, valproate use during pregnancy and prenatal exposition to pesticides have also been associated with increased risk of autism.

In summary, epidemiological investigations have begun to elucidate environmental factors that may be contributing to the aetiology of TND, and specifically of ASD, but there are still challenges to overcome in order to understand how these factors interact with genetic predisposition.

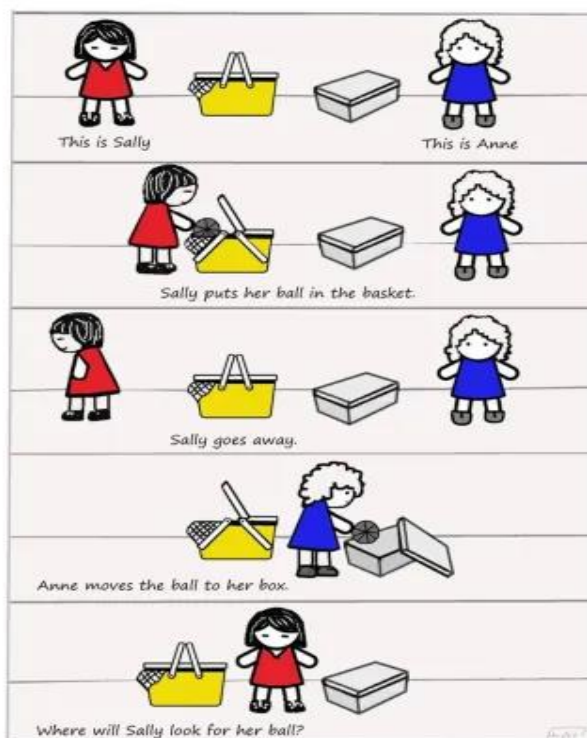
### 8.5.3. Cognitive theories

Several cognitive theories have been developed to explain the behavioural and developmental manifestations of ASD, such as the theory of mind (ToM) or mentalizing, social motivation deficit, and global processing deficit theories including attentional control, executive dysfunction, and weak central coherence.

#### Deficits in Theory of Mind

The term of theory of mind (ToM) refers to the cognitive ability to attribute mental states such as thoughts, beliefs and intentions to other people. Baron-Cohen, Leslie and Frith (1985) proposed that deficits in social communication that lead to interpersonal difficulties in social settings could be explained by a cognitive deficit in the representation of mental states. Children with autism would have poor ToM with an inability to attribute to others mental states independent of their own, resulting in inaccurate predictions and explanations of third-party behaviours. To support their theory, they conducted a study in which they applied to a group of children with ASD the following task of false belief, “Sally and Ann”. Sally puts her marble in a basket and leaves the room. Then Ana takes the marble out of the basket and hides it in a box. By asking participants where Sally will look for her marble when she returns, they found that 80% of ASD children gave an incorrect answer, which demonstrated their difficulty realizing that Sally will act following her belief (that the marble is in the basket), and not reality (that the marble is now in the box).

**Figure 2.** False belief task by F. Happé



ToM implies an awareness that others have mental states and motivations that may differ from one's own, allowing an individual to explain, manipulate, and predict behaviour (Nader-Grosbois & Day, 2011). ToM deficits, that are associated with considerable difficulties in making inferences about other people's mental states (Baron-Cohen, 1991), have been confirmed in children and adolescents with ASD-without ID. A limited ToM development may partially explain the characteristic impairments of individuals with ASD in socio-communicative and daily living skills that make difficult the independence and educational achievement (Cantio et al., 2019). These problems have been identified on structured ToM tests and in multidimensional real-life situations which require more complex and ecological skills (Miranda et al., 2017), suggesting a complex meta-representational deficit.

### Executive Functions

Executive functioning, defined as a complex network of mental processes that enable self-regulation and self-directed behaviours, has been shown to be part of the broader promising endophenotype in autism spectrum disorder (Ozonoff, 1995). Executive dysfunction is associated with impairments in social communication, cognitive flexibility and high repetitive and perseverative behaviours (De Vries & Geurts, 2012).

In children and adolescents with ASD-without ID executive dysfunction is characterized by moderate impairments in verbal and spatial working memory, flexibility, planning, and generativity (Lai et al., 2017). In the last decade, scientific literature has shown that between 30% to 70% of children with autism are affected by executive problems (Geurts, Sinzing, Boot & Happé, 2014). Working memory, inhibition, planning and low cognitive flexibility are poorly developed even in individuals with ASD-without ID, although there is a significant interindividual variability that could help to establish subtypes (Demetriou et al., 2019).

### Weak Central Coherence Theory

Another cognitive description of ASD refers to “weak central coherence”, characterized by bias toward an excessive focus on details to the detriment of the whole (Frith, 2003; Frith, Happé & Siddons, 1994). Problems in central coherence are more prevalent in children and adolescents with ASD-without ID than in typically developing individuals. They have difficulties integrating all the details and giving a global meaning to the situations. In fact, here are findings suggesting that decision-making processes of

children with ASD are less related to the information of the context (Sahuquillo-Leal et al., 2020).

The predictive value of EF in ASD has been associated with the ToM skills (Jones et al., 2018), based on the fact that the development of EF markedly influences the development of mentalization (Pellicano, 2010) and adaptive skills (Pugliese et al., 2016). Another strength of this theory is that it provides explanatory elements on social and non-social characteristics of autism (for example, extreme attention to detail and obsessiveness). However, as with the other theories discussed above, it is known that weak central coherence does not occur universally in autism and that it cannot provide an explanation for the entire nuclear clinic characteristic of ASD (South, Ozonoff & McMahon, 2007).

### **8.6. Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder**

The day-to-day difficulties faced by people with ASD may contribute to the development of other disorders (e.g., the negative reactions they receive when trying to interact with other people may contribute to the onset of a social anxiety disorder) (Kreiser & White, 2014). School refusal, which often occurs as early as preschool, is increased by the high percentage of comorbid psychiatric disorders and a poor adaptive behaviour.

An extensive body of research over the last decade evidenced that co-occurring psychiatric are very common among individuals with ASD. Around 70% of young people with ASD have at least one co-occurring psychiatric condition (Simonoff et al., 2008), while in typically developing individuals the prevalence is estimated at 10%. The most common co-occurring psychiatric conditions are anxiety disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), depressive disorders, and oppositional defiant and conduct disorders (Simonoff et al., 2008).

The diagnosis of comorbidities is complex due to the overlap of symptoms with other conditions, overattributing them to autism (Cervantes & Matson, 2015). In addition, the linguistic and mentalistic limitations (Lai & Baron-Cohen, 2015) that prevent children with ASD from accurately identifying and expressing their symptoms interferes with a prompt and accurate diagnosis. Carter & Simonoff (2020) informed of several confounding factors that could explain the increased prevalence of psychiatric conditions in the ASD population: bias in samples, bias in the instruments used in individuals with ASD and difficulties in differentiating between symptoms of ASD and symptoms of co-occurring

disorders. They also explored different factors that could be linked to the higher risk of ASD individuals to present with co-occurring mental health disorders: environmental (e.g., perinatal adversity, adverse life events), biological (e.g., genetic risk factors, neurobiological vulnerabilities) or cognitive factors (information processing biases) (Carter & Simonoff, 2020).

A long list of psychiatric and behavioural problems that usually occur associated with ASD were described by many researchers in the 80s (compulsive behaviour, hyperactivity, separation anxiety, rituals, poor attention, self-harm, irritability, tics). Lai et al. (2019) conducted a meta-analysis with the aim of estimating the main psychiatric comorbidities in the general population with ASD, highlighting ADHD as the most frequent co-occurring disorder (see table 2).

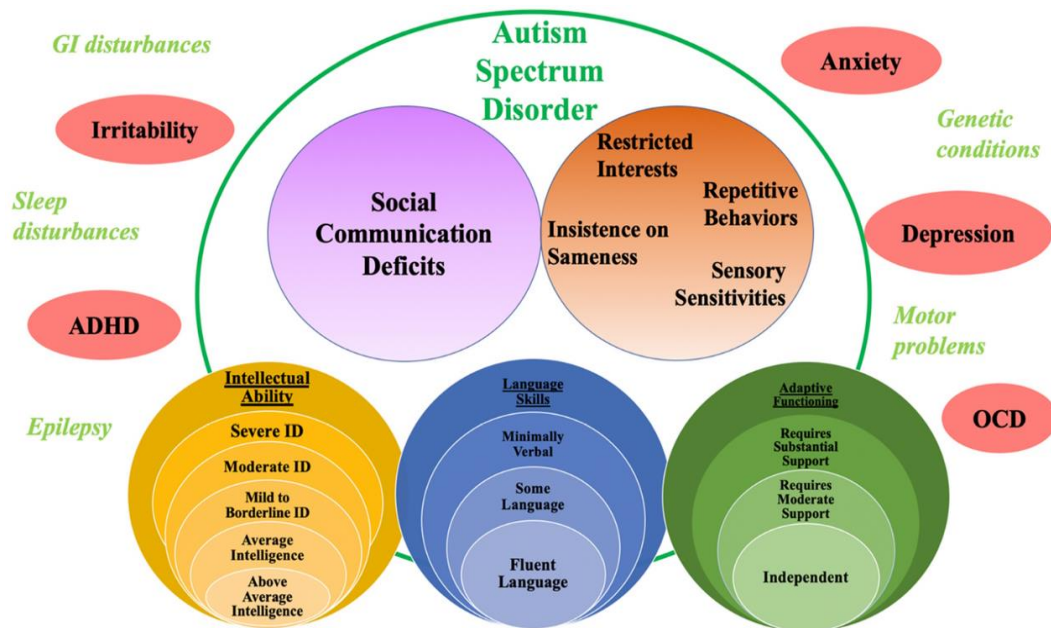
**Table 1.** Psychiatric co-occurring conditions in individuals with ASD (from Lai et al., 2019)

Psychiatric condition	Total sample size	Age range	Prevalence
Attention deficit hyperactivity disorder	210249	7-72	28%
Anxiety Disorders	169829	-	20%
Sleep Disorders	190963	-	13%
Conduct Disorders	140946	-	12%
Depressive Disorders	162671	-	11%
Obsessive-Compulsive Disorders	53243	0-30	9%
Bipolar and related Disorders	153192	17-72	5%

The co-occurrence of other psychiatric conditions significantly impacts the development of people with ASD, by accentuating nuclear deficits and adding more difficulties in adaptive functioning (Tavernor, Barron, Rodgers & Mcconachie, 2013).

Rosen, Lord & Volkmar (2021) reviewed the advances in the knowledge of autism 40 years after the DSM-III, offering a graphic representation of the overlap of nuclear symptoms of autism, specifiers (language, intelligence, adaptive functioning) and symptoms that do not correspond to the diagnosis of ASD, although they are usually associated with the disorder (Figure 3).

**Figure 3.** Dimensions for ASD symptoms, specifiers, and symptoms of non-ASD (from Rosen, Lord & Volkmar, 2021).



### 8.7. The co-occurrence of ASD+ADHD

ASD and ADHD may share some manifestations, although they are two disorders with different core symptoms, some phenotypic characteristics and specially the diagnostic criteria. The main symptoms of ASD include difficulties in social interaction, as well as the presence of repetitive and stereotyped patterns of behaviour, activities and interests, while the focus of ADHD is on inattention, hyperactivity and impulsivity.

The possible co-occurrence of ASD and ADHD was not officially recognized until the publication of the DSM-5. The association between both disorders ranges from 20% to 70% (Joshi et al., 2017; Llannes et al., 2020; Lyall et al., 2017), however the latest data reports percentages that exceed 40% (Rong et al., 2021). The variations may be due to differences in the age of the participants in the studies, with percentages and severity of problems of inattention and impulsivity lower in the subgroups with less age (Horowith & Matson, 2015). The type of respondents, as well as the characteristics of the sample, such as clinical or community origin and cognitive development (IQ), are other factors to take into account.

In general, although there is some overlap between the phenotypic expression of ASD and ADHD, the DSM-5 considers that they are differentiated entities, and that the phenotypic expression of ADHD is similar in children with and without ASD (Leitner,

2014). In fact, among the hypotheses that try to explain the high co-occurrence between ASD and ADHD, the most likely is based on the existence of a common underlying aetiology, with evidence of shared genetic risk factors. Numerous studies of families have revealed that relatives of patients with ASD or ADHD frequently display characteristics of the other condition (Martin et al., 2014). Abnormalities in the development of synapses and the remodelling and proliferation of neurological networks, result in connectivity and neurophysiology problems. Consequently, entities such as ASD and ADHD that are currently defined with a categorical perspective, are beginning to be considered as part of a continuum of neurodevelopmental disorders caused by a wide variety of cellular and molecular dysfunctions. (Kiser, Rivero & Lesch, 2015).

The increasing literature suggests that the presence of clinical manifestations of ADHD in children with ASD could increase the severity of autistic symptomatology, as well as difficulties in EF, ToM, adaptive skills and a greater number of co-occurring psychopathologies. Exploring the co-occurring diagnosis of ADHD in children with ASD and its impact on developmental outcomes in adolescence is one of the objectives of this thesis. The empirical evidence provided by a recent systematic review (Rosello et al., 2021) about cognitive, socio/adaptive, and behavioural outcomes of children and adolescents with an ASD+ADHD is commented in detail below.

#### *8.7.1. Cognitive characteristics of ASD+ADHD co-occurrence. Executive Functions*

In general, there are executive deficits of both disorders, ASD- (ASD diagnosis) and ADHD- (ADHD diagnosis), in the co-occurring condition. Inhibition, particularly in cognitive tasks requiring the withholding of prepotent responses, is a reliable measure to identify impairments of ASD+ADHD in comparison to the ASD- group (Cremone-Caira et al., 2021; Sanlukhe et al., 2021; Tye et al., 2016). More deficits have also been identified in flexibility (Kado et al., 2020), working memory and vigilance tasks (Goldin et al., 2013) in the comorbid group. Measures with ecological validity such as the behaviour rating inventory of executive function (BRIEF; Gioia et al., 2000) have been more supported in clinical practice settings than performance tests (Demetriou et al., 2018). Ecological scales of EF in daily life reported 92% of children in the ASD+ADHD group classified as having impairments, compared to 47% of the children with ASD- and 63% of the children with ADHD- (Dajani et al., 2016). The executive deficit of the comorbid group is global, including both behavioural regulation and metacognitive processes, and quite similar to the deficit reported in ADHD- individuals (Berenguer et al., 2018).

The ASD+ADHD group presents more attentional difficulties, both in continuous performance tasks in which they are less judicious committing more omission errors than the ASD- (Lundervold et al., 2016). The same pattern of deficits is seen in attention behaviours in daily life estimated by parents.

Studies focused on working memory provided diverse results. On the memory index of the WISC-IV scale, children with ASD+ADHD showed a significantly poorer performance compared to children with ASD- (Colombi & Ghaziuddin, 2017), indicating that they had less ability to manipulate information over a period of time. However, in other cases, no significant differences were found between the two groups (Ng et al., 2019; Salunkhe et al., 2018).

The relevant issue is to further explore the relationships between deficits in specific executive functions and the severity of ASD, ADHD or ASD+ADHD. Findings in this regard tentatively suggest that parent and teacher estimates of EF (except change and emotional control) maintain a consistent relationship with ADHD symptom severity, but not with ASD severity (Lee et al., 2021). Consequently, most executive functions will be negatively influenced by the presence of ADHD.

To summarize, studies that have directly compared different components of executive functioning between children with ASD+ADHD and ASD- strongly suggest that the profiles of the comorbid group are additive such that the dual presentation has more severe executive deficits than children with a single diagnosis.

#### *8.7.2. Emotional processing and Theory of Mind (ToM) in the co-occurrence of ASD+ADHD*

Theory of mind (ToM) deficits are another characteristic among ASD individuals. Although research focusing on ASD+ADHD is recent, the findings suggested that ADHD symptoms contribute to increase deficits in mentalistic abilities in children with autism. For example, children with ASD+ADHD showed more difficulties in facial emotion recognition (Oerlemans et al., 2014) and less development of empathy, measured by the performance on “reading the mind in the eyes” test, than children with ASD- (Colombi & Ghaziuddin, 2017). Variables related to gaze fixation have been investigated, and the duration of fixation on faces was significantly reduced only in individuals with ASD+ADHD who also needed a longer time to fixate all faces at least once (Iannou et al., 2020). Problems with reaction time speed, inhibition and attention could partly explain the deficits in social processing tasks. In fact, EF guide social competence and ToM in typical development so a similar relationship could occur in the case of ASD (Pellicano, 2013).



Parents' ratings also revealed a poor ability to apply ToM in daily life social contexts in the ASD+ADHD group, in comparison to a TD group; the impairments in the comorbid group also seemed more pronounced than in the ADHD- group, although this difference did not reach statistical significance (Berenguer et al., 2018).

### *8.7.3. Socio-adaptive manifestations in ASD+ADHD co-occurrence*

The relationship between specific ADHD symptoms and adaptive behaviour occurs in three domains, i.e., communication, socialization, and daily living skills (Sikora et al., 2012). Moreover, the relationship also appears to be significant for the subset of children with ASD who did not meet six symptoms in either the inattention or hyperactivity/impulsivity block (Yerys et al., 2019). Hyperactivity/impulsivity have been identified as the main explanatory factor for social sensitivity in the ADHD- group, whereas inattention was the variable that had the most explanatory power in the ASD+ADHD group. Ward et al. (2022) examined the extent to which ASD and ADHD symptoms were associated with adaptive functioning in comparison to age-matched peers, finding that ASD severity predicted weaker global adaptive functioning. On the other hand, ASD and ADHD severity independently predicted lower adaptive functioning in socialization. Overall, ADHD severity in children with ASD was associated with greater adaptive deficits than would be expected on the basis of ASD severity alone. In contrast, ADHD was not significantly related to more severe deficits in other adaptive domains over and above those associated with ASD.

Throughout childhood, boys and girls with ASD show more problems in adaptive skills (motor, communication and personal/social) compared to those in the ADHD and control groups, although a worse profile is not seen with the co-occurrence of ASD and ADHD at a level of statistical significance (Ashwood et al., 2015; Turyngin et al., 2015; Scandurra et al., 2019). There is even some work (Salley et al., 2015) in which the results of the Autism Diagnostic Observation Scale (ADOS) indicated that youth with ASD (aged 3-18 years) had the most pronounced deficits in communication and social interaction, followed by the ASD+ADHD group while the group with ADHD- had fewer deficits in this area.

In contrast, other findings (Rao & Landa, 2014) revealed that socialization and daily living skills, as well as motivation, communication and social awareness present significantly lower development in ASD+ADHD than in ASD-. Also, recent research by Harkins et al. (2021) compared the social profile, as assessed with the ADOS, found that the presence of ADHD caused a significant negative impact on the severity of social

problems in children with ASD. The co-occurrence of the two disorders, ASD+ADHD, had a negative impact in other areas such as school adjustment, negative attitudes towards school work and more interaction problems at school (Chiang et al., 2018).

Certainly, studies in the socioadaptive skills show inconsistencies which are largely influenced not only by the characteristics of the individuals (age, sex, IQ level or family status), but also by the informants (parents, teachers, caregivers) and the different constructs that are collected under the umbrella term "socioadaptive domain". Nonetheless, taken together, the overall picture suggests that the ASD+ADHD condition exhibits marked social and adaptive problems in socialization, communication, and daily living skills that are present very early on. Likewise, the co-occurrence of the two disorders, but not the diagnosis of ASD-, may predict more severe adaptive and social problems, with inattention being the most important predictor of social sensitivity.

#### *8.7.4. Emotional and behavioural problems in the co-occurrence of ASD+ADHD*

A population-based study using ICD-9 found higher prevalence of mental health problems, including bipolar disorder, depression, anxiety, behavioural disorder and tics, in young people with ASD+ADHD than in ASD- (Chen et al., 2015).

Studies exploring the profile of emotional and behavioural problems, using information from different informants (parents/teachers) and various assessment instruments are consistent in their results. Parents, through the strengths and difficulties questionnaire (SDQ) and the ASD comorbidity questionnaire for children, estimated that the ASD+ADHD group presented more global problems and greater severity (Jang et al., 2013). In particular, children with ASD+ADHD presented more hyperactivity and more peer relationship problems (Berenguer et al., 2018; Yamawaki et al., 2020). Even more, according to teachers' assessment, the comorbid group showed a unique pattern in the severity of oppositional symptoms that differentiates them from the ASD- group (Guttmann-Steinmetz et al., 2009). Unfortunately, behavioural problems along with the communication and adaptive challenges associated with ASD make it difficult to establish positive relationships with teachers, enhance conflict, and interfere in the quality of interpersonal relationships over time (Eisenhower et al., 2015).

Research that has looked at a wide range of behaviours using the behavioural problems checklist (CBCL) has also supported the greater severity of problems of the comorbid condition. Above all, scores on externalizing and other subscales such as conduct, aggressiveness and thought problems were more pronounced in the ASD+ADHD

group than in the ASD- group (Carta et al., 2020; Craig et al., 2015). Likewise, in the Conners scale, more anxiety, perfectionism, emotional and interpersonal problems were detected in the ASD+ADHD group than in the group that did not present hyperactivity/inattention (Craig et al., 2015).

#### *8.7.5. Future perspectives*

Several investigations have explored possible relationships between the severity of ASD symptoms and the development of other mental disorders, and in general such manifestations are not associated with a higher risk of presenting with a comorbid psychiatric diagnosis nor with greater severity in CBCL. Higher levels of ADHD symptoms, not ASD symptoms, appear to influence the higher prevalence of comorbid psychiatric symptomatology in school-aged children with ASD: anxiety, depression, somatic complaints, and social problems (Mansour et al., 2017). Externalizing problems are likely to be related to the severity in the ASD+ADHD group, whereas internalizing problems are associated with ASD severity. However, the literature so far does not provide information on possible predictors of the presence, continuity, or change of frequent psychiatric disorders in the ASD+ADHD condition. In the case of ADHD-, the presence of high levels of irritability together with ADHD symptoms in childhood is associated with the continuity of ADHD, externalizing, internalizing and suicidal behaviours in adolescence (Galera et al., 2021).

There are individual differences that need to be considered in reference to the co-occurrence of ASD and ADHD. First, the importance of verbal skills, such that children with minimally verbal ASD who present with symptoms of hyperactivity, course with greater severity and meet the clinical cut-off point for an ADHD diagnosis, compared to youth with ASD with more verbal competence (Lerner et al., 2018). Second, IQ is another moderating factor to consider as individuals with intellectual disability appear to have fewer ADHD symptoms than those with average or above average cognitive ability (Witwer & Lecavalier, 2010). Third, the age factor should be taken into account as findings indicate that the prevalence of ADHD in ASD decreases with age (Supekar et al., 2017).

The considerable number of studies suggesting different developmental trajectories in ASD+ADHD and ASD- is also noteworthy. However, the findings are framed in cross-sectional designs. Prospective designs enable to examine how the presence of ADHD in autism influences cognitive, social or behavioural aspects throughout the life cycle, as well as the identification of possible mediating variables involved in future outcomes.

Overall, epigenetic mechanisms combined with genetic change may alter many of the developmental events that ultimately affect the vulnerability to and resilience of NDD. Consequently, conditions such as ASD and ADHD that are currently defined with a categorical perspective are beginning to be considered as part of a continuum in neurodevelopmental disorders caused by a wide variety of cellular and molecular dysfunctions (Kiser, Rivero & Lesch, 2015). Equally relevant is assessing to which extent the performance of executive functioning and theory of mind tasks are associated with cognitive and mentalizing activities in real life in children and adolescents with ASD+ADHD. Finally, the analysis of educational and health service needs is another challenge for future research since, despite its importance in terms of economic and personal adjustment, it has not been considered as a priority target so far.

## **8.8. Life-Cycle Perspective**

Autism was considered for decades a relatively static disorder. However, with updated diagnostic classifications adopting a more dimensional approach, the great heterogeneity of the autism spectrum across the life cycle has been highlighted. There are multiple explanations; first, the maturation and developmental process affects the two core symptom blocks of the disorder and interferes with skill acquisition. Second, cross-sectional comparisons of individuals with ASD at different life stages may reflect differences in diagnostic practices at different time points. In general, the earlier criteria were stricter than the current criteria, so individuals with more recent diagnoses may be less affected and show more gains during adolescence and adulthood than cohorts that were diagnosed earlier. Third, environmental influences may impact symptom manifestations at any point in the life course. The increase of mental health and educational services for ASD, provided with interventions, medications, psychoeducation, school adjustments and family support, may have favoured younger cohorts (Seltzer et al., 2003).

### *8.8.1. Childhood stage*

In the last decade, data extracted using information from parents reported a 2.5% prevalence of ASD in children and young people aged 3-17 years (Kogan et al., 2018; National Survey of Children's Health). Slightly lower, but also relevant figures, 1 in 58 children, have been obtained using reviews of mental health and education records (Baio et al., 2018). The absence or delay in identifying an autism disorder can negatively affect children by delaying interventions and the initiation of specialized service provision. In

fact, the American Academy of Paediatrics endorses early detection by recommending that all children be screened at 18 and 24 months (Christensen et al., 2019).

Many negative outcomes in adulthood are due to problems associated with ASD during childhood. Changes in ToM are associated with the early maturation of brain mechanisms that play an important role in the development of language, working memory, behavioural control, and joint attention for social competence (Korkman, 2011). In fact, children with ASD have been found to perform less well than TD children on socially valued learning tasks (faces) (Wang et al., 2018). The researchers suggest that the limited ability to process faces may impair making inferences about the intentions, mental states, and actions of others which are necessary to achieve common goals and observational learning. Such atypical social attention is related to poor social and adaptive functioning observed in children with ASD, who often do not respond to or struggle to initiate social interactions to the same extent as their neurotypical peers (Ganz, 2015). As Klin (2022) concludes in a review "research focused on social behaviour and neurodevelopment from birth, coupled with the alterations observed in infants later diagnosed with autism, are expanding our understanding of the etiopathogenesis of ASD, offering opportunities to optimize the functioning of children with ASD".

Several studies have found an association between problems in EF and limitations in the social behaviour of children with ASD in everyday situations (Chouinard et al., 2019; Leung et al., 2016), clarifying the executive functions that have a significant impact on the social functioning of children with ASD and children with TD. Thus, behavioural regulation processes, i.e., inhibition, switching, and emotional control have predictive power in all children while the predictive power of metacognitive processes of initiative, working memory, planning, organization, and monitoring is limited to children with ASD (Leung et al., 2016). Parents also report that their children with ASD have more deficits in real-life executive functioning, compared to children with TD of the same age and gender, in the areas of inhibition, switching, emotional control, working memory and planning/organization (Smithson et al., 2013). Other recent studies have detected difficulties in early childhood in performing cognitive flexibility tasks; one-third of a sample of pre-schoolers with ASD passed the performance criterion on a dimensional change task compared to 50% of children from the TD group, despite the fact that the latter group were even younger (Valeri et al., 2020).

Observational data have concluded that children with autism spend less than half of their time in an emotionally regulated state, which undermines productivity and autonomous engagement in learning. They rarely used generative language and were only

able to shift attention to novel tasks after verbal requests. Children with better verbal skills showed more engagement and active involvement in almost all areas. In contrast, externalizing behaviours and a high number of restricted and repetitive behaviours were associated with less flexible behaviour in class (Sparapani et al., 2016). In early childhood, language delay is usually characterized by comprehension problems, strange expressions and sometimes articulation and grammar errors. At school age, a typical ASD profile emerges where articulation and syntax are less affected while comprehension, semantics and certain aspects of morphology are more affected (Charman, 2004).

The analysis of the course of children with a diagnosis of ASD without intellectual disability from infancy to adolescence is one of the specific objectives of this thesis, which will be developed in the following section.

### *8.8.2. Developmental course of ASD in adolescence*

Adolescence is a particularly high-demanding developmental stage with increased expectations, requiring special attention to meet the needs of young people with ASD-without ID. In a cohort study (Stark et al., 2021), fewer autistic (57%) than non-autistic (86%) individuals qualified for upper secondary education. According to parents' perception, adolescents with ASD-without ID had lower academic achievement, poor self-esteem, confidence, and motivation compared to their peers with typical development (TD). In the classroom setting, they showed difficulties in abstraction, an inflexible style of learning, less perseverance and poor engagement (Baixauli et al., 2021).

Theory of mind (ToM) referred to the ability to attribute mental states to people is considered a main characteristic of the disorder (Baron-Cohen, 2000). Cross-sectional data informs that children and adolescents with ASD-without ID seem to be able to master the theoretical principles of advanced mental state reasoning, but still fail to apply them in everyday social interactions (Scheeren et al., 2013). Some longitudinal studies comparing the performance of ASD and TD groups in ToM false belief tasks, also showed the persistence of difficulties over the time in ASD (Cantio et al., 2018; Pellicano, 2010).

Children with ASD-without ID acquire adaptive skills, but at a lower rate compared to TD peers and to children with other neurodevelopmental disorders (Mouga et al., 2015). To date, the few studies that have explored adaptive trajectories from childhood to adolescence in ASD children with average intelligence, found overall impairments in these skills that did not significantly improve over time (Pugliese et al., 2016). Specially for higher functioning individuals with ASD, adaptive skills are significantly below verbal IQ

(Klin et al., 2007). In another longitudinal study with high functioning ASD children (aged 4-6 years old), communication and social skills had a greater predictive power of outcomes two to six years later than autism symptoms (Szatmari et al., 2003). The findings underline the importance of adaptive functioning despite the cognitive abilities.

In particular, parents provide a perception of continuity in adaptive behavior while teachers show a slight worsening of children's communication skills during the transition to secondary school (Mandy et al., 2016). IQ contributes to differentiate classes of growth trajectories in communication, daily living skills, and socialization in ASD since adolescents within the better adaptive behavior class have higher IQs and lower autism symptom severity (Tomaszewski et al., 2019).

EF are involved in self-regulation and self-directed behaviors in many every-day activities. Studies using tasks that assessed a range of executive components inform of some improvement in adolescence (O'Hearn et al., 2008). Nevertheless, the performance in inhibition, working memory or flexibility tasks of ASD individuals does not reach normative levels (Andersen et al., 2015). In other words, the EF impairments of children with ASD tend to persist in comparison to same-age typical peers using parents' ratings on the emotional regulation and metacognition indexes of the BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function) (Gioia et al., 2000) Therefore, regardless of the domain and assessment procedure used, EF deficits in ASD-without ID have a general nature extending to real-life activities and they do not appear to normalize from childhood into adolescence.

Individuals with ASD experience high levels of co-occurring mental health difficulties, also present in early adulthood (Woodman et al., 2016). On the SDQ, both parents and teachers identified high levels of psychopathology at childhood and adolescence (Simonoff et al., 2013). More specifically in another study, rates of comorbid disorders globally decreased 20% from childhood to adolescence in individuals with ASD: anxiety, attention deficit disorder, oppositional defiant disorder and conduct disorder. Only the rate of major depression slightly increased from childhood to adolescence

### *8.8.3. Adult life stage*

Many adults with autism have marked difficulties in socio-personal adaptation. In particular, the subgroup that associates ID has problems using public transportation, engaging in leisure activities away from home, and meeting with friends. The emotional dysregulation they experience can interfere with establishing sexual relationships

(Barnett & Maticka-Tyndale, 2015).

Most adults with ASD need support to find and keep a job and less than one-third perform their work activity autonomously (Gotham et al., 2015). They tend to have higher levels of education than those required for the job they perform but have a lower rate of employment (Poon et al., 2017). A recent meta-analysis of outcome studies of adults with autism (Mason et al., 2021) concluded that 20% had good outcomes, 26.6% fair outcomes, and 49.3% a poor outcome. Social outcomes for the majority of autistic adults were poor. Therefore, around 50% failed with regards to several important adulthood targets, such as living status, work and intimate relationships. Lower IQ in adulthood was a predictor of poor outcome. In general terms, a non-verbal IQ close to average and language development predicts a more positive outcome in adulthood (Simonoff et al., 2020).

Some high-functioning young adults do not strictly meet the diagnostic criteria for ASD, although they still have difficulties. Only a low percentage of people with ASD manage to fit socially in adult life. Stereotyped movements, such as rocking, or clapping tend to be reduced. Receptive and expressive language improves, but in general the tone of voice is monotonous and dull. Eye contact increases and conflicts with peers are reduced, although adults with ASD continue to show aversion to physical contact, repeat conversational topics denoting an intense and limited field of interests, show little discrimination of emotional nuances and have poor empathy skills and little reciprocity.

A complex pattern has been found whereby cognitive inflexibility, as measured by neuropsychological tasks, maintained a significant association with emotional difficulties in adolescence and adulthood. The association was of greater magnitude than for the relationship between repetitive and restrictive behaviors and emotional/behavioral problems in people with ASD (Hollocks et al., 2021). A number of barriers and facilitators of optimal outcomes were identified from information collected from young adults with ASD, parents, and professionals. Findings revealed that poor transition outcomes were influenced by several factors, including poor integration with the environment, uncertainty about the role of caregivers, and lack of coordination between services. Therefore, the aspects that refer to the different support systems of people with ASD should be taken into account in the interventions (Anderson et al., 2018). However, along with individual, family and community factors, it is relevant to take into consideration the context of the problems and the cultural concept of disability and its implications (Stern et al., 2021).



#### *8.8.4. Longitudinal studies*

Cross-sectional studies have provided valuable information on the clinical profile of individuals with ASD; however, longitudinal designs allow us to broaden the understanding of developmental trajectories and identify risk factors associated with outcomes in different domains. An interesting line of research is focused on the trajectory of the core symptoms of autism. In general, the information they provide suggests that most people with ASD show characteristics of autism throughout the life cycle. Although the diagnosis of autism is fairly stable, it may change throughout development and the presentation of symptoms may vary, particularly between childhood and adolescence. In one of the first follow-up investigations, by Vivanti et al. (2013), children with more severe ASD symptoms at an initial assessment were more likely to show poorer cognitive outcomes at the follow-up assessment, regardless of cognitive level. This suggests that the risk of intellectual disability increases as the number and severity of socio-communicative problems increase.

Szatmari et al. (2015) analysed symptom severity and adaptive behaviour throughout childhood, defining two trajectories in children with ASD who were assessed in preschool and again at age six. The first trajectory group (11.4%) was characterized by less severe symptoms and a positive evolution. The second trajectory (88.6%) showed more severe symptoms and greater stability in evolution. In terms of adaptive functioning three trajectories were identified: group 1 (29.2% of the sample) with lower functioning and worse trajectory; group 2 (49.9%) with moderate functioning and a stable trajectory; group 3 (20.9%) presented higher functioning and an improving slope. Cognitive scores and language at baseline predicted group membership on all three trajectories of adaptive functioning.

Waizbard-Bartov et al. (2021) also found changes in autism symptom severity, IQ, and adaptive functioning in early childhood. Two assessments were conducted (at age 3 and 6) and each child was assigned a change score representing the difference between calibrated ADOS scores at the two ages. A group with a "decrease in severity" (28.8%) dropped two or more points and was characterized by wide variability in severity scores at time 1, many girls, higher IQ, and better adaptive functioning. In contrast, the group with "stable severity" (54.4%) dropped 1 point or less, and showed equal proportions of boys and girls, IQ gains over time but adaptive functioning remained stable; finally, a third group with "increased severity" (16.8%) experienced an increase of 2 or more points on the ADOS, along with stable and lower IQ and adaptive functioning. It is important to note that recovery from ASD is "fragile". Benedetto et al. (2021) examined the stability of ASD

diagnosis between 18 months and 4 years; overall, most children diagnosed with ASD continued to show ASD symptoms at follow-up assessment, although a percentage of children exhibited a reduction in symptom severity, moving into a moderate severity class. Some children did not meet diagnostic criteria for ASD after a period of time but continued to show delays in one or more neurodevelopmental areas.

In any case, the course of ASD is a complex phenomenon that includes multiple domains of functioning that may show different developmental outcomes. Szatmari et al. (2021) assessed socialization, communication, daily-living skills and internalising and externalising problems of 272 participants at three time points throughout childhood. Although approximately 78% scored well in one of the domains, only 23.6% improved in 4 or 5 domains. Improvement was associated with: 1) preschool scores in specific domains (e.g., daily living skills or socialization), 2) language skills, and 3) certain family context variables: income, reduction of negative emotions associated with the stressor, and support among family members.

Other research has approached the analysis of follow-up from a more temporally extended longitudinal perspective, that is, from early childhood to adult life. For example, Baghdadli et al. (2018) followed into adulthood a group of children with ASD, whom about 80% had an intellectual disability. Numerous changes occurred between the ages of 4 and 8 years. Nearly 25% of the participants showed a good trajectory, continuing to progress through adolescence while 75% showed a low growth trajectory, characterized by more autistic symptoms, ID, lower language skills and speech difficulties, which generally but not always predicted low trajectories.

Georgiades et al. (2022) examined trajectories of autism symptom severity from ages 6 to 10 years, assessed at 4 different points in time. They were the first to apply a "turning point" analysis, which often involves specific events or experiences that result in changes in slope from negative to positive or vice versa. Cluster analysis identified two trajectories, one labelled "continuously improving" (27%) and another labelled "improving and then stagnating". Children on the continuously improving trajectory had less symptom severity and better cognitive, adaptive, and language skills. Simonoff et al. (2020) studied trajectories of autism cognition and symptoms from childhood to early adulthood, applying latent curve models at three time points (12, 16, and 23 years) to measures of IQ and the social sensitivity scale. The findings suggested steady cognitive increases for many people with ASD through the adolescent period, but an absence of improvement in the symptoms of autism.

Overall, several systematic reviews have comprised longitudinal studies exploring the trajectories of individuals with ASD in adulthood (e.g., Howlin & Magiati, 2017; Magiati et al., 2014; Steinhausen et al., 2016). However, there is no systematic review of prospective studies focusing on the transition to adolescence of children with ASD, despite the challenges they encounter at this stage. Few prospective studies have explored the course of children with ASD without ID from childhood to adolescence, based on the assessment of multiple domains of functioning, nor analysed the implications of the co-occurrence with ADHD over time. For all these reasons, the present thesis, through the publications included, attempts to address this gap. It is essential to better define the trajectories of children with ASD over time and to identify risk factors and early predictors of good prognosis.

## AIMS AND HYPOTHESES

### 9.1. Primary aim

The main objective of the present research was to understand the developmental trajectories of children with ASD-without ID at a crucial period in their interpersonal, adaptive and academic development such as the transition to secondary education. To this end the following specific objectives were set out:

### 9.2. Secondary aims

1) To analyse changes in ASD core symptoms, IQ, adaptive skills, EF, ToM, mental health difficulties and learning behaviour from childhood to adolescence (study 1). Another secondary aim was to explore possible predictors in childhood of optimal social, academic, and emotional functioning in adolescence (study 1).

2) To identify clinical subgroups of children with ASD-without ID based on the severity of core symptoms in childhood and compare cognitive, social and adaptive domains in adolescence between these subgroups and a group with TD (study 2). It was intended to clarify the relevance of the severity of ASD symptoms in the outcomes of children with autism not presenting with ID.

3) To compare the cognitive, emotional and behavioural profiles and significant changes of adolescents with ASD- and ASD+ADHD (study 3). In particular, possible changes in behavioural regulation, metacognition, ToM, socio-emotional problems and attitudes towards learning were assessed. The role of childhood cognitive and behavioural factors in the prediction of later severity of ASD was assessed (study 3).

### 9.3. Hypotheses

Taking into account the scientific literature related to the previous objectives, several hypotheses were considered:

1) Adolescents with ASD-without ID will either not experience significant changes or will have more impairments than in their childhood, across domains. In terms of predictors, core symptoms, EF and ToM in childhood are expected to have a relevant role predicting optimal functioning in adolescence.

2) Children in the lower severity ASD subgroup are expected to present better cognitive, social and adaptive skills than the greater severity subgroup, when they reach adolescence, without matching TD peers.

3) In childhood and adolescence, the group with ASD+ADHD, in comparison to the ASD-group, will show lower scores in behavioural regulation, metacognition and ToM coupled with more emotional and behavioural problems. Finding an association between the variables analysed in childhood and ASD symptoms in adolescence is also expected.

# METHODS AND RESULTS

## 10.1. Organization and publications

The following figure summarizes the rationale of the publications included in the present thesis (Figure 3).

Figure 3. Aims addressed in the publications

**Publication 1:** Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Title: Developmental outcomes in adolescence of children with autism spectrum disorder without intellectual disability: A systematic review of prospective studies. Authors: Rocio Rosello, Jose Martinez-Raga, Alvaro Mira, Braulio Girela, Samuele Cortese. **Aim 1**

**Publication 2:** Journal of Clinical Medicine. Title: Subgroups of Children with Autism Spectrum Disorder without Intellectual Disability: A Longitudinal Examination of Executive and Socio-Adaptive Behaviors in Adolescence. Authors: Rocio Rosello, Carmen Berenguer, Jose Martinez-Raga, Ana Miranda, and Samuele Cortese. **Aim 2**

**Publication 3:** Journal of Clinical Medicine. Title: Cognitive and behavioral profiles in children with Autism Spectrum Disorder with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Aim 3**

As previously mentioned, the first specific aim (Aim 1) was to analyze the evolution of ASD symptoms severity, IQ, adaptive skills profile, EF, ToM, psychiatric comorbidities and academic performance from childhood to adolescence. Subsequently, possible childhood predictors of later outcomes were explored. This piece of work is included in the publication with the title: **“Developmental outcomes in adolescence of children with autism spectrum disorder without intellectual disability: A systematic review of prospective studies”** (study 1).

The second specific aim (aim 2) was to identify subgroups of children with ASD without ID based on the severity of ASD core symptoms in childhood and to compare cognitive, social and adaptive outcomes in adolescence between the subgroups with ASD and a TD group. The publication with the title **“Subgroups of children with autism spectrum disorder without intellectual disability: a longitudinal examination of executive and socio-adaptive behaviours in adolescence”** (study 2) addresses this objective.

Last, the third aim was to compare the developmental profile and significant changes in behaviour regulation, metacognition, theory of mind, emotional/behavioural problems and learning attitudes of adolescents who were diagnosed with ASD-only or ASD+ADHD at childhood. Additionally, childhood cognitive and behavioural factors were assessed as possible predictors of ASD core symptoms in adolescence. This work is included in the publication titled: **“Cognitive and behavioral profiles in children with Autism Spectrum Disorder with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”** (study 3).

## **10.2. Results of the publications**

The results of the three studies that comprise the general objective of this thesis are described below.

### *10.2.1. Study 1*

Rosello, R., Martinez-Raga, J., Mira, A., Girela, B., Cortese, S. (2021). **“Developmental outcomes in adolescence of children with autism spectrum disorder without intellectual disability: A systematic review of prospective studies”**. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 126.

Impact Factor JCR (8.98) Quartile 1

See Appendix 1.

This systematic review analyzed prospective studies, published in English between January 2010-January 2020, that reported data on the outcomes of adolescents with ASD without ID. Specifically, we focused on six outcome domains: 1) Autism symptom severity and diagnostic stability; 2) IQ; 3) Cognitive theories of autism: EF and ToM; 4)

Adaptive/social skills; 5) Comorbid difficulties and disorders; 6) Academic achievement. Data on possible childhood predictors of outcome in adolescence was also extracted.

The literature search conducted in PubMed, PsycINFO and Educational Resources Information Centre (ERIC) identified 4541 potential hits that were carefully screened for eligibility on the basis of title and abstracts, after removing 1366 duplicates. Of the 3175 records screened in the first phase, 49 full texts were assessed in the second phase and a total of 28 articles were included in the systematic review. The exclusion criteria were: 1) publications not including quantitative data and a formal peer-review process (i.e., editorials, extended abstracts etc.); 2) longitudinal studies focused on pharmacological or psychoeducational interventions; 3) longitudinal studies assessing physical or neurological changes; 4) case series with fewer than 10 participants.

The quality of each study was evaluated with a standardized and validated set of criteria based on the “STROBE Reporting Guidelines for writing and reading observational studies in epidemiology” (von Elm et al., 2014). One article met 100% of the criteria, ten articles met 90%, thirteen articles met between 80%-90%, and four articles met less than 80% of the criteria.

A heterogeneous set of tools and a temporal variability between baseline and follow-up assessments were observed across studies, on most of the outcome domains. Two studies reported data on the stability of the diagnosis; around 20% of the participants no longer met the diagnostic criteria for ASD on the Autism Diagnostic Observation Scale (ADOS; Lord et al., 2000) at 3-year (Pellicano, 2012) and 7-year (Louwersen et al., 2015) follow-up assessments, supporting the high diagnostic stability of ASD-without ID. The studies by May et al. (2014) and Andersen et al. (2015) offered information about the persistence of the severity of ASD core symptoms, with no significant change regardless of the assessment tool used.

Six studies evaluated IQ scores at baseline and at follow-up assessment, ranging from 2-3 years (Andersen et al., 2015; Pellicano 2010a, 2012), 6 years (Estes et al., 2011; Louwerse et al., 2015) and 11 years (Kenny et al., 2019). Participants experienced changes in some studies, i.e, Estes et al. (2011) observed an 8-point increase on the General Conceptual Ability from the Differential Ability Scale whereas Pellicano (2010a, 2012), Louwerse et al. (2015) and Kenny et al. (2019) a reduction on non-verbal IQ. Nevertheless, these findings could not be considered significant since they remained within the standard deviation of the mean.



The majority of studies focused on cognitive processes, that is EF and ToM. In general, the EF problems of children with ASD-without ID persisted in adolescence and extended to real-life activities, as measured with neuropsychological tasks and ecological assessments (Kouklari et al., 2019; Vogan et al., 2018). Specifically, an improvement over time was reported on inhibition and flexibility in the ASD participants, without reaching the results of the TD participants (Andersen et al., 2015). Cantio et al. (2018) conducted a parallel exploration of EF (verbal fluency, planning, flexibility, and working memory) and ToM skills in ASD-without ID and TD groups at age 10 and four years later. The performance on EF and ToM tasks of the ASD group improved at follow-up, and when compared to the TD group, the deficits in EF were not detectable but the ToM difficulties were present at both assessment points. Similarly, children with ASD-without ID compared to children with TD, showed more impairments on comprehension of false beliefs, planning, and cognitive flexibility, alongside a local processing of information.

Regarding social and adaptive outcomes, more individuals than anticipated scored above the clinical cut-off on the Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS, Sparrow et al., 2005), completed by parents and teachers at both time points (Mandy et al., 2016). Parents' view of the impairments in socialization, daily living and adaptive skills was stable over time while teachers' report of communication skills was worse at secondary school than at primary school (Mandy et al., 2016).

The high rates of co-occurring mental health difficulties in individuals with ASD persisted in most of the studies during the transition from primary to secondary education (Mandy et al., 2016; Simonoff et al., 2013). The investigation of Verheij et al. (2018) reported that at follow-up evaluation a set of comorbid disorders decreased (for example 45% ADHD versus 39%) whereas the rate of major depression increased (8% versus 10%). Possible gender differences were reported in only study (May et al., 2014), highlighting that males were more hyperactive and had more support during school transition, and females were more socially anxious. The lower level of externalizing symptoms in girls could be contributing to the under-identification and reduced focus on their school integration.

Different reading profiles in the population with ASD were identified. One study (Asberg et al., 2019) did not find differences in social ability, IQ or ASD symptoms severity across the subgroups of readers, besides a low early oral language development among "poor readers". By contrast, Solari et al. (2019) found an association between better reading profiles and lower scores on the ADOS. Moreover, individuals with ASD showed greater reading difficulties than TD peers when they reached secondary school.

Lastly, eight studies addressed the predictive power of different variables at childhood in determining outcomes at adolescence. Early EF showed a relevant role predicting later outcomes in ASD, that is variance in autistic features (Kenny et al., 2019; Pellicano, 2013) and higher mathematics achievement (St Johns et al., 2018). Particularly, EF components of behavioral regulation predicted emotional and behavioral outcomes, and metacognitive EF were associated to social and adaptive functioning (Vogan et al., 2018). Moreover, the severity of ASD symptoms predicted psychiatric comorbidity in several investigations (Andersen et al., 2017; Verheij et al., 2015), but Louwersen et al., (2015) did not find any association. Lower severity of ASD manifestations in adolescence was associated to children's ability to focus on social stimuli, whereas greater severity of repetitive and restrictive behaviours and interests (RRBI) was linked to an excessive attention to detail (Eussen et al., 2016).

#### 10.2.2. Study 2

Rosello, R., Berenguer, C., Martinez-Raga, J., Miranda, A., Cortese, S. (2021). **“Subgroups of children with autism spectrum disorder without intellectual disability: a longitudinal examination of executive and socio-adaptive behaviours in adolescence”**. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 2200. <https://doi.org/10.3390/jcm10102220>

Impact Factor JCR (4.24) Quartile 1

See Appendix 2.

The second study had a longitudinal design to explore clinical profiles in a sample of children with ASD-without ID and the impact that the severity of ASD symptoms in childhood had on adolescent outcomes, in comparison to TD children. Clinical profiles at baseline, based on criteria A and B from the DSM-5 (APA, 2013) and the three subscales of the SCQ (Rutter et al., 2003), were determined using a hierarchical cluster analysis.

The model set the optimal number of clusters at three: cluster 1 (40%) was the “high severity” subgroup, with high scores on both DSM-5 criteria and SCQ; cluster 2 (35%) was the “moderate severity”, with intermediate scores on most of the variables; cluster 3 (25%) was classified the “low restricted and repetitive behaviours and interests (RRBI) severity” and showed lower scores than the other clusters. Statistically significant differences in ASD symptoms severity between the subgroups were confirmed with Multivariate Analysis of Variance (MANOVA). Subsequently, Tukey post hoc analyses

specified that criteria A from DSM-5 (deficits in social communication and social interaction) and deficits in reciprocal social interaction and social communication subscales of the SCQ were significantly more severe in cluster 1 than 2. No significant differences in RRBI, set out in criteria B from DSM-5 and the SCQ subscale, were seen between cluster 1 and cluster 2. However, cluster 3 showed significantly lower severity in criteria B and the RRBI and the communication subscales of the SCQ than the other two clusters. Cluster 2 and 3 had no significant differences in the social subscale of the SCQ.

Multiple adolescent outcome measures were used: executive functions (EF), theory of mind (ToM), everyday life skills, socialization, prosocial behaviour, difficulties with peers and social integration in secondary school. Cognitive outcomes in adolescence were compared between subgroups of children with ASD and TD group conducting MANOVA test (Wilk's Lambda ( $\Lambda$ ) = 0.33  $F_{(27,175)} = 3.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2p = 0.31$ ). Tukey post hoc analyses showed that the three clusters significantly differed from the TD group on inhibition, shift, initiate and task monitor. Cluster 1 "high severity" and cluster 2 "moderate severity" also showed differences with the TD group on emotional control, working memory, plan/organize, organization of materials and initiate.

In terms of social and adaptive skills, the MANOVA test revealed statistically significant differences between the ASD subgroups and the TD group in all the variables included (Wilk's Lambda ( $\Lambda$ ) = 0.62  $F_{(21,175)} = 13.6$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2p = 0.60$ ). Specifically, the TD showed significant differences in comparison to the three clusters on peer problems of the strengths and difficulties questionnaire (SDQ) (Goodman, 1997), ToM, socialization and daily life skills as measured with the Vineland adaptive behaviour scale (VABS) (Sparrow et al., 2005). Cluster 1 and cluster 2, and cluster 3 differed on daily life skills and socialization (VABS). The SDQ prosocial subscale showed significant differences between TD and clusters 1 and 2, as well as between cluster 1 and cluster 3. Finally, significant differences were seen in effective secondary school transition between TD and cluster 1, and between cluster 1 and cluster 3. Furthermore, in the 5-year follow-up assessment 13 (25%) participants no longer met ASD diagnostic criteria on the DSM-5 and the SCQ.

Overall, in this study, children with ASD-without ID with greater symptom severity experienced more communicative and adaptive difficulties in adolescence. The findings also emphasized the relevance of restricted and repetitive behaviors and interests, and the challenge they pose to the executive, social, and adaptive development of individuals with ASD, even those who are cognitively able.

### 10.2.3. Study 3

Rosello, R., Martinez-Raga, J., Tomas, J.M., Mira, A., Cortese, S. (2022). **“Cognitive and behavioral profiles in children with Autism Spectrum Disorder with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”**. *Journal of Child and Adolescent Mental Health*,

Impact Factor JCR (2.17) Quartile 2

See Appendix 3.

This prospective study analyzed the developmental trajectories and the clinically relevant changes of individuals with ASD alone (ASD-) and ASD with co-occurring attention deficit hyperactivity disorder (ASD+ADHD). The variables assessed at childhood and adolescence evaluations were behaviour regulation, metacognition, theory of mind (ToM), emotional/behavioural difficulties and learning attitudes.

The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF; Gioia et al, 2000) was filled out by teachers. The subscales inhibit, shift and emotional control comprised the behaviour regulation index (BRI), and the metacognition index (MI) included working memory, initiate, plan/organize, organization of materials, and monitor subscales. The ToM Inventory (Hutchins, Prelock and Bonazinga-Bouyea, 2014; Spanish adaptation by Pujals et al., 2016) was used to evaluate the understanding of meta-representations, second-order inferences, and social judgements. To assess internalizing/externalizing problems, the total score of the strengths and difficulties questionnaire (SDQ) (Goodman, 2001) was used, generated by summing the emotional, conduct, hyperactivity/inattention and peer relationship problems subscales. The learning behavior scale (LBS; McDermott, Green and Francis, 2001) reported on motivation/competence, attitude toward learning, persistence/attention, and learning strategy/flexibility.

A two-way (diagnostic status of the participant: ASD- and ASD+ADHD) x 2 (time: baseline and 5 years later) mixed ANOVA with repeated measures on each of the domains in the two time periods was performed to explore the trajectories. In terms of cognitive functioning, the same results were found for behaviour regulation, metacognition and theory of mind, with significant main effects of time and diagnostic status of the participants (group), and no significant interaction between time and group. These findings indicated that although both groups of participants tended to improve over time, the ASD- individuals scored better than the ASD+ADHD group at both time points. Likewise, the mixed ANOVA on learning-related behaviours showed main effects for time

and group, with better scores in the ASD- group. There was no significant interaction (time x group), suggesting that magnitude of improvements did not differentiate between the trajectories of two groups on the time.

A statistically significant interaction (time x group) was found for internalizing/externalizing problems, with improvements in the ASD+ADHD group, while the scores of the ASD- participants were very similar over time. No significant effect for time was found, however, the diagnostic status of the participant (group) did have a significant effect on internalizing/externalizing problems and the ASD+ADHD group had slightly better scores at time 1 and time 2.

Moreover, the secondary aim of this study was to analyze the power of cognitive and behavioural variables to predict the severity of ASD core symptoms in adolescence. A hierarchical multiple regression analysis was used: the social communication questionnaire (SCQ) (Rutter et al., 2003) follow-up total score was the dependent variable and the first block of predictors were the baseline total scores of EF, ToM, SDQ and LBS. In a second block, interactions of all quantitative predictors and group were entered. The results showed that the association between the quantitative predictors and the dependent variable did change by group. All predictors collectively explained about 20% of the variance, and the total score of the SDQ at baseline was the only significant predictor that individually explained the highest percentage of variance of autistic features in adolescence.

## DISCUSSION

### 11.1. General discussion

Adolescence represents a particularly high-demanding developmental stage due to increased social, cognitive and academic challenges. When adolescents transition to secondary school, they are expected to become more independent on tasks that require organization, time management, conceptual learning and close interaction with peers. Individuals with ASD, including those without ID, can be prone to a series of negative outcomes in adolescence and prospective studies allow us to better understand the developmental pathways of ASD. However, most research on young people with ASD has focused on early childhood, with little attention to the transition into adolescence.

No previous systematic review has collected data on the developmental trajectories of children with ASD-without ID from childhood throughout adolescence. It is relevant to review studies on in this subgroup because higher IQ is associated with differential trajectories of development (Magiati et al., 2014). Therefore, the first aim of the present thesis was to examine ASD symptoms severity, IQ, socio-adaptive skills, EF, co-occurring mental health problems and academic attainment of adolescents with ASD-without ID, as reported in longitudinal studies.

A high stability of the ASD condition without ID was observed in adolescence, and 80% of individuals retained the diagnosis. This is consistent with the figures reported in early childhood (Giserman-Kiss & Carter, 2019) and adulthood (Helles et al., 2015) follow-up studies. In individuals with an IQ over 70 the diagnostic stability is lower than when ASD occurs with ID (Pellicano, 2012). Likewise, the severity of ASD core symptoms persisted over time in males and females. However, IQ scores experienced small changes regardless of the time period between baseline and follow-up assessments, and the tools used.

In terms of EF and ToM, probably the most extended theories on ASD, our findings show that participants in the group with ASD-without ID performed at a lower rate compared to TD participants (Andersen et al., 2015; Kouklari et al., 2019; Pellicano, 2010; Vogan et al., 2018). However, the group deficits could not be considered universal as individual differences in information processing were identified. Within-group comparisons showed that adolescents with ASD improved their performance on tasks of ToM, EF in general, and inhibition and flexibility in particular (Cantio et al., 2018).

Few longitudinal studies reported data on adaptive functioning, and the information available suggested that the difficulties were stable over time (Mandy et al., 2016). By contrast, psychiatric comorbidity has been the focus of many longitudinal studies. Despite the variety of tools used, findings taken together indicated a high persistence of mental health problems in adolescence (Mandy et al., 2016; Simonoff et al., 2013), with few changes over time such as a slight increase of depressive symptoms while manifestations of anxiety, ADHD, oppositional defiant disorder decreased (Verheij et al., 2018). Similar continuity trends were found in relation to learning achievement, and impairments in reading and writing skills showed stability from childhood throughout adolescence (Grimm et al., 2018; Solari et al., 2019).

Finally, the review of prospective studies identified possible predictors of outcomes for ASD-without ID in mid-childhood and adolescence. Social communication, restrictive repetitive behaviours/interests (RRBI), and adaptive skills were partly predicted by EF and a detail-focused style (Kenny et al., 2019; Pellicano, 2010, 2013). Deficits in emotional regulation and metacognition were associated to later emotional/behavioral difficulties and poor adaptive abilities, respectively. The stability of psychiatric comorbidity in adolescence was linked to stereotyped behaviors and low social interest in childhood (Verheij et al., 2015). Surprisingly, initial co-occurring mental health difficulties were not associated to ASD severity in adolescence (Lowersen et al., 2015). Last, early social and language skills showed predictive power of later reading performance (Westerveld et al., 2018).

The systematic review conducted highlights that the diagnosis of ASD without ID and the developmental trajectories were stable when children reached adolescence. Nevertheless, despite the improvements over time, executive, adaptive, social processing and mental health problems persist so that the progress of individuals with autism does not match that of TD peers. The data on the functioning of individuals with ASD in adulthood reported in other systematic reviews and meta-analyses is not much more positive. Specifically, the pooled estimate of a good outcome in adults was 20%, with a significant heterogeneity between studies (Masson et al., 2021).

Clinical presentations and trajectories of autism are not homogeneous. Two variables that have been linked to longitudinal (lifespan) outcomes are intellectual ability and severity of autistic symptoms. Indeed, intellectual functioning may be essential to explore the variability in the ASD phenotypes. However, few investigations focusing on phenotypic characteristics have identified potential subgroups of children with ASD

without ID, even though they represent approximately two-thirds of the ASD population (Baio et al., 2018; Maenner et al., 2020).

The second aim of this thesis was to empirically identify clinical profiles of children with ASD-without ID, based on the severity of core symptoms in childhood, and explore how these subgroups evolved into adolescence. To our knowledge, this is the first prospective investigation assessing changes in many cognitive and behavioral domains experienced by individuals with ASD-without ID, compared to TD matched controls, in an attempt to characterize clinical phenotypes in autism.

Three clinical subgroups were developed through cluster analysis. Cluster 1 (40.4%), “high severity”, presented significant intensity and frequency of autism features. Cluster 2 (34.6%), “moderate severity”, and cluster 3 (25%), “low severity”, showed similar social impairments whereas cluster 3 had better scores on the RRBI and the communication abnormalities subscales of the SCQ. Other studies conducted in childhood with ASD participants with ID or a remarkable heterogeneity in their IQ obtained similar results. Cholenkery et al. (2016) identified three clusters: one presented low scores on autism features; another subgroup showed high presence of autistic traits; and a third subgroup with social and communicative impairments and less RRBI. Three clusters were also differentiated based on social communication impairments (SCI) and RRBI by Georgiades et al. (2013). The majority of participants (56%) were part of the cluster with greater severity of symptoms, whilst a minority (10%) composed the cluster with less SCI and relatively high scores on RRBI. Zheng et al. (2019) reported three clusters of children with ASD-without ID based on RRBI intensity, regardless of the level of socio-communication manifestations. The three clusters showed different profiles on the behavioral and adaptive measures applied and the RRBI contributed to differentiate between the two clusters with moderate-severe SCI.

Subsequently, the different developmental trajectories of the three clinical clusters were analyzed, extending the findings of other prospective research by focusing on such a challenging period as adolescence. In relation to EF, significant differences and moderate effect sizes were observed for most of the executive functions, as assessed with the BRIEF, in individuals with ASD without ID when compared to TD. In particular, the three clusters of ASD showed more significant impairments in inhibition, shift, initiate, and task monitor than the TD group, even though they were matched on cognitive ability. Therefore, the performance on each EF may contribute to identify different clinical subtypes within the spectrum and offer opportunities to develop targeted interventions (Demetriou et al., 2019). Moreover, the impairments in EF were heterogeneous and related to the severity of



ASD core symptoms. That is, the two clusters with “high severity” and “moderate severity” SCI and RRBI had significantly lower scores on emotional control, working memory, planning and organization of materials, than the TD participants. The cluster “low RRBI severity” also showed a poorer EF performance when compared to the TD group, but the differences did not reach statistical significance. These findings are in line with other empirical studies reporting a relationship between greater severity of core symptoms and poorer EF (Van Eylen et al., 2015).

In relation to social and adaptive aspects, all the ASD clusters presented significant differences in comparison to the TD group. Adolescents with ASD, even when they are cognitively able, and regardless of the symptom severity during childhood, generally present difficulties in peer relationships and in daily living skills, along with poor ToM skills and low social competence in school settings. The degree of social and adaptive impairments was linked to the severity of ASD core symptoms so that the subgroup with “high severity” of SCI and RRBI showed an adaptive behavior that was significantly worse in the socialization and daily living skills domains than the other two ASD clusters, “moderate severity” and “low RRBI severity”. The “low RRBI severity” cluster did not show significant differences compared to the TD group with regards to prosocial behaviour that implies cooperating, sharing, showing empathy or emotional support. In fact, considering as a whole both analyses (EF and socio-adaptive behaviours), the “low RRBI severity” cluster showed significantly higher initiative than the other two clusters which suggests that a greater EF development benefits prosocial behaviour and social inclusion (Bednarz et al., 2020). In any case, the three clinical subgroups presented relatively different developmental trajectories in adolescence for socialization, daily living skills, prosocial behaviour in addition to limitations in EF.

The present research, through the identification of the characteristics present in children with ASD-without ID, highlights the specific needs of each clinical subgroup given the heterogeneity of the condition. The interventions for the “low RRBI severity” subgroup will require an accurate approach of the nuclear manifestations. Conversely, the “high severity” of SCI and RRBI subgroup will also need training on adaptive and emotional development. Assessing the trajectories of symptom severity in autism is considered important as there are turning points that change the slope of the trajectories (Georgiades et al., 2022). These findings support the identification and the use of language, cognitive and adaptive functioning skills as specifiers in the DSM-5.

Autism often co-occurs with other mental health disorders which may impact on the adaptive functioning and exacerbate some features such as passivity, social isolation,

aggressiveness, and irritability. Around 55% of individuals with ASD present a psychiatric comorbidity and ADHD is one of the most prevalent (Hossain et al., 2020). In a recent meta-analysis, the pooled estimate of the lifetime prevalence of ADHD in ASD was 40.2 % (Rong et al., 2021). Driven by numerous empirical studies reporting a high comorbidity between both conditions, the 5<sup>th</sup> version of the DSM for the first time provides the co-occurring diagnosis of ASD+ADHD. Albeit no prospective studies have so far assessed the developmental outcomes of children with ASD+ADHD compared to children with ASD-.

The third and last study aimed to fill this gap. Its objective was to compare the developmental profiles of children with ASD+ADHD and ASD- in adolescence and identify possible early predictors of later core symptom severity. At childhood and adolescence, individuals with ASD+ADHD experienced more impairments in all the areas assessed, i.e., behaviour regulation, metacognition, theory of mind, emotional/behavioural problems and learning attitudes. Our findings are similar to those supporting a more severe presentation among the comorbid group (Antshel & Russo, 2019; Leitner, 2014; Yerys et al., 2020) which may be partly explained by characteristic ADHD deficits in impulsivity and inhibitory control.

The behavioral regulation and metacognition indexes, two main components of EF, were analyzed in this study. Significant effects were observed in both indexes for group and time, indicating that the ASD+ADHD group received poorer rates at childhood and adolescence than the ASD- group. Similar deficits in executive functioning, also measured with the BRIEF, were found for the co-occurrence of ASD+ADHD in a cross-sectional study (Dajani et al., 2016). Moreover, these results have been supported in recent systematic reviews including studies that used performance based and indirect measures of EF (Benallie et al., 2021; Rosello et al., 2021). Promoting EF in ASD- and specially in ASD+ADHD is key given the relevant role that EF have on social cognition, academic attainment, adaptive abilities and mental health difficulties of individuals with ASD (Pugliese et al., 2020).

ToM skills differed significantly between the ASD+ADHD and the ASD- groups at childhood and adolescence assessments, with a poorer functioning observed in the former group. A similar tendency was found in other cross-sectional studies suggesting that the symptoms of ADHD may exacerbate deficits in ToM tasks such as “reading the mind in the eyes” (Colombi & Ghaziuddin et al., 2017). Specifically, difficulties in sustained attention, inhibit and working memory impair the ability to effectively recognize facial emotions (Van der Meer et al., 2011). Nevertheless, the majority (over 70%) of children and adolescents in the ASD- group experienced difficulties in ToM.

In the case of emotional/behavioural problems, there was a significant effect for the interaction, and over time a decrease in such difficulties was seen in the ASD+ADHD group, while the ASD- participants experienced a very slight increase. In line with other studies, when ASD co-occurred with ADHD in childhood, more emotional/behavioural problems were present (Yamawaki et al., 2020). In adolescence, both autism groups, with and without ADHD, presented quite similar rates of emotional/behavioural problems (68% in ASD+ADHD vs. 65% in ASD-). In summary, confirming other findings (Carta et al., 2020), a greater presence of externalizing problems was detected in individuals with ASD+ADHD than in ASD without ADHD.

The deficits in learning-related abilities were higher in the ASD+ADHD group than in the ASD-, although over time the differences between groups were less prominent. In any case, both ASD+ADHD and ASD- groups experienced significant learning-related problems at childhood (84% vs 61%, respectively) and at adolescence (74% vs 54%). Estes et al. (2011) reported similar figures with over a half of high functioning children with ASD experiencing difficulties in learning attitudes and behaviours. Learning behaviours at school such as motivation/competence, attitude towards learning, persistence/attention, and learning strategy/flexibility could be affected by impairments in attention and inhibition and partly explain the high risk of non-qualification for secondary education of adolescents with ASD+ADHD (Stark et al., 2021).

Last, our study explored possible predictors of severity of autism manifestations in adolescence. Exclusively emotional and behavioral difficulties showed predictive power, with higher scores in the SDQ associated to more severe core symptoms. The findings are consistent with another study that highlighted early emotional problems as predictors of longitudinal trajectories of ASD symptoms from childhood to adulthood (Simonoff et al., 2019).

## **11.2. Limitations**

Despite its interest, this research is not without limitations. It is necessary to point out the small number of participants. This fact means that the results should be considered preliminary and need to be replicated in future prospective studies with larger samples. Likewise, the results are applicable to children and adolescents with ASD-without ID, so the conclusions cannot be extrapolated to the whole spectrum. The information about diagnostic status at baseline was obtained through school records, but

eligibility for the study was assessed with the ADI-R and a clinical interview to the parents based on DSM-5 criteria.

In addition, most of the participants in the clinical group were boys, limiting the generalizability of the findings to girls with high-functioning ASD with or without ADHD, even though it reflects the sex ratio commonly seen in child and adolescent mental health services and it is similar to the ratio of many studies including clinical samples of both neurodevelopmental disorders (Mandy et al., 2016; Vogan et al., 2018). In any case, we must be aware of the differences in the clinical presentation, cognitive characteristics and comorbidities between males and females with autism (Hervás, 2022). Our study did not explore the role of sex on the outcomes, but it is crucial to address this objective in future studies.

The assessment was based on parents' and teachers' questionnaires with good psychometric properties, although these are less robust than standardized interviews. A recent meta-analysis highlighted that several sources of information (indirect and direct measures) from different informants could enrich the evaluation of participants with ASD (Tonizzi et al., 2021). Moreover, data about the different interventions and medications received over the years could not be collected in detail, so it was not possible to assess their role on the study outcomes.

Lastly, it would have been potentially useful for clinical practice to analyse the implications of family characteristics such as stress, coping strategies, expressed emotions etc. on later ASD developmental outcomes. In addition, the majority of the participants' parents had completed high school (11.53%) or University education (55.76%). Thus, it is likely that their children were being raised in a more motivated environment than children with less beneficial family experiences.

### **11.3. Implications for clinical practice**

The present research considered different characteristics of children and adolescents with neurodevelopmental disorders, providing clinical and educational implications. Overall, even the more cognitive able children and adolescents with ASD, compared to their TD peers, tended to show poorer developmental trajectories on executive, ToM, adaptive and academic domains as well as an increased vulnerability to present with other mental health problems, including depression, anxiety, and ADHD. A thorough autism assessment including adaptive and ToM skills alongside the screening of

other psychiatric symptomatology (specially symptoms of ADHD) is useful in daily clinical practice.

The prompt implementation of programmes designed to promote children's EF in natural contexts such as "unstuck and on target" (Kenworthy et al., 2014) could be of benefit given that executive processes stand out among the predictors of developmental outcomes at compulsory education stages. EF have an influential role in emotional and behavioral problems, as well as in social communication, RRBI, and adaptive abilities. Other research has supported the importance of executive processes of planning, organizing skills, working memory, and cognitive flexibility in the academic progress of students with ASD (Dijkhuis et al., 2020). Moreover, through perspective-taking tasks, belief training and other social elements, ToM competence can be enhanced in childhood (Othman & Collet-Klingenberg, 2017), without forgetting the proactive role of parents and teachers to achieve the generalization of learned skills. Our findings also emphasize the relevance of RRBI in the executive, social, and adaptive development of children with ASD, and although the results are still quite limited (Yu et al., 2020), targeting RRBI could be included in care plans for ASD. Children and adolescents also require specific and tailored educational support to meet their needs in the school context. In this sample, the majority of adolescents with ASD were receiving educational support. Specifically, 23.3% of adolescents with ASD were attending school in regular classrooms full time and without educational support; 30% attended regular classrooms but received educational support for their specific needs in the high school; and 46.66% were placed in the communication and language classroom modality.

In general, children with co-occurring ASD+ADHD showed more difficulties when they reached adolescence than their ASD- peers. The co-occurring condition had more severe impairments in behavioral regulation, metacognition and ToM skills, as reported by parents and teachers. Thus, a regular follow-up in addition to pharmacological and psychoeducational interventions are necessary for children with elevated ADHD symptoms and their families. Timely assessment of possible co-occurring ADHD symptoms coupled with self-regulation strategies, one-to-one delivery, behaviour modification and classroom adaptations are key components in the interventions for children with ASD+ADHD (Harrison et al., 2019; Moore et al., 2018). In addition, the use of targeted programmes such as "Development of Concentration and Self-Control" which showed improvements in attention, impulsive behaviour, and working memory of pre-schoolers with ADHD symptoms (Re, Capodici & Cornoldi, 2015) should be considered in clinical practice. ADHD medications are effective treatments for inattention, hyperactivity and

impulsivity in co-occurring ASD+ADHD, although in these cases they have a lower efficacy and more side effects in comparison to just ADHD cases (Cortese et al., 2012, Persico et al., 2021)

A final reflection refers to the importance of developing an individualized treatment package with the involvement of multidisciplinary teams and families throughout the stages of primary and secondary education. A close liaison between health and education professionals needs to be in place in order to improve educational and occupational prospects for young people with ASD-without ID (Taylor & Seltzer, 2011).

## CONCLUSIONS

- 1) From childhood throughout adolescence the diagnosis of ASD and the intellectual quotient were highly stable across prospective studies.
- 2) The literature revised regarding adolescent developmental outcomes of children with ASD-without ID globally reports some improvement in EF, ToM and CC processes, while the impairments in adaptive skills and mental health symptoms were relatively stable over time.
- 3) Overall outcomes in cognitive processes of adolescents with ASD-without ID did not reach the results of age matched TD individuals as reported in prospective investigations.
- 4) Using cluster analyses, three subgroups of children with ASD-without ID were identified based on the severity of ASD core symptoms as measured with the social communication questionnaire and the DSM-5 criteria.
- 5) The subgroup named “high severity” (cluster 1) showed high scores on both assessment tools, followed by the “moderate severity” subgroup (cluster 2). The children in the “low severity” subgroup (cluster 3) showed moderate deficits in social functioning and less restrictive, repetitive patterns of behaviour, interests and activities.
- 6) In adolescent follow-up, cluster 1 experienced more difficulties in socialization and adaptive skills in comparison to cluster 2 and 3.
- 7) In adolescent follow-up, the three clinical clusters experienced significant problems in EF, ToM, socialization, and adaptive skills when compared to TD peers.
- 8) The ASD- and the ASD+ADHD groups had different developmental trajectories, with the co-occurring condition presenting more severe impairments in cognitive and adaptive functioning.
- 9) The ASD+ADHD diagnostic status increased the likelihood to present more emotional/behavioural difficulties.
- 10) Emotional and behavioural problems in childhood were associated to later severity of ASD core symptoms





## **BIBLIOGRAFÍA**

---



- Acker L., Knight M., Knott F. (2018). 'Are they just gonna reject me?' Male adolescents with autism making sense of anxiety: An interpretative phenomenological analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 56, 9–20.
- Aggermaes, B (2018). Autism: A transdiagnostic, dimensional construct of reasoning? *European Journal of Neuroscience*, 47, 515-533.
- Allemand, M., Olaru, G. (2021). Responses to interpersonal transgressions from early adulthood to old age. *Psychology and Aging*, 36(6), 718 -729. <https://doi.org/10.1037/pag0000610>
- Allemand, M., Steiger, A.E., Fend, H.A. (2015). Empathy Development in Adolescence Predicts Social Competencies in Adulthood: Adolescent Empathy and Adult Outcomes. *Journal of Personality*, 83, 229–241. pmid:24684661
- American Psychiatric Association (APA). (1968). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (2nd ed.), Washington DC. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (APA). (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.), Washington DC. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (APA). (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed, text rev.), Washington DC. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andersen, P.N., Skogli, E.W., Hovik, K.T., Egeland, J., Oie, M. (2015). Associations among symptoms of autism, symptoms of depression and executive functions in Children with High-Functioning Autism: A 2 Year Follow-Up Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(8), 2497-2507. doi: 10.1007/s10803-015- 2415-8
- Anderson, K.A., Sosnowy, C., Kuo, A.A., Shattuck, P.T. (2018). Transition of Individuals With Autism to Adulthood: A Review of Qualitative Studies. *Pediatrics*, 141, S318 - S327.
- Antshel, K.M., Russo, N (2019). Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Current Psychiatry Reports*, 21(5), 34. doi: 10.1007/s11920-019-1020-5. PMID: 30903299.
- Asberg, J., Carlsson, E., Norbury, C., Gillberg, C., Miniscalco, C. (2019). Current profiles and early predictors of reading skills in school-age children with autism spectrum disorders: A longitudinal retrospective population study. *Autism*, 23, 1449-1459. Doi 10.1177/1362361318811153
- Ashwood, K.L., Tye, C., Azadi, B., Cartwright, S., Asherson, P., Bolton, P. (2015). Brief report: Adaptive functioning in children with ASD, ADHD and ASD + ADHD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45: 2235–2242. doi: 10.1007/s10803-014-2352-y
- Autism Europe [ultimo acceso el 22 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://autismeurope.org>
- Baghdadli, A., Michelon, C., Pernon, E., Picot, M.-C., Miot, S., Sonie, S., Mottron, L. (2018). Adaptive trajectories and early risk factors in the autism spectrum: A 15-year prospective study. *Autism Research*, 11, 1455–1467.
- Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D.L., et al. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries*, 67(6), 1–23. <http://dx.doi: 10.15585/mmwr.ss6706a1>.
- Baixaui, I., Rosello, B., Berenguer, C., Tellez, M., Miranda, A. (2021). Reading and Writing Skills in Adolescents With Autism Spectrum Disorder Without Intellectual Disability. *Frontiers Psychology*, 19;12:646849
- Barendse, E.M., Hendriks, M.P., Jansen, J.F. et al. (2013). Working memory deficits in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders: neuropsychological and neuroimaging

correlates. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5, 14 <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-14>

Barnett, J.P., Maticka-Tyndale, E. (2015). Qualitative exploration of sexual experiences among adults on the autism spectrum: implications for sex education. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*, 47(4): 171–179. doi: 10.1363/47e5715

Baron-Cohen, S. (1990). Autism: a specific cognitive disorder of “mind blindness”. *International Review of Psychiatry*, 2, 81-90

Bednarz, H.M., Trapani, J.A., Kana, R.K. (2020). Metacognition and behavioral predict distinct aspects of social functioning in autism spectrum disorder. *Child Neuropsychology*, 26, 953–981. doi.10.1080/09297049.2020.1745166.

Benallie, K.J., Brunson McClain, M., Bakner, K., Roanhorse, T., Ha, J. (2021). Executive functioning in children with ASD+ADHD and ASD+ID: a systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 86. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2021.101807>

Benedetto, L., Cucinotta, F., Maggio, R., et al. (2021) One-year follow-up diagnostic stability of autism spectrum disorder diagnosis in a clinical sample of children and toddlers. *Brain Science*, 11, 37. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010037>

Bennett et al. (2016). Project TENDR: Targeting Environmental Neuro-Developmental Risks The TENDR Consensus Statement. *Environmental Health Perspectives*, 124(7): A118–A122

Berenguer, C., Rosello, B., Colomer, C., Baixauli, I., Miranda, A. (2018). Children with autism and attention deficit hyperactivity disorder. Relationships between symptoms and executive function, theory of mind, and behavioral problems. *Research in Developmental Disabilities*, 83, 260-269. doi.org/10.1016/j.ridd.2018.10.001

Biscaldi, M., Bednorz, N., Weissbrodt, K., Saville, C.W., Feige, B., Bender, S., et al. (2016) Cognitive endophenotypes of attention deficit/hyperactivity disorder and intra-subject variability in patients with autism spectrum disorder. *Biological Psychology*, 11, 25–34. .doi.org/10.1016/ j.biopsycho. 2016.04.06

Bishop, D.V.M. (2003). The Children’s Communication Checklist Second Edition (CCC-2). London: The Psychological Corporation.

Blakemore, S.J., Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 296-312. 10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x.

Boat, T., and Wu, J.T. (2015). *Mental Disorders and Disabilities among Low-Income Children*. Washington: National Academies Press.

Bora, E., Pantelis, C. (2016). Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder. *Psychological Medicine*, 46, 699–716. 10.1017/S0033291715002573

Cantio, C., White, S., Madsen, G. F., Bilenberg, N., Jepsen, J. R. M. (2018). Do cognitive deficits persist into adolescence in autism? *Autism Research*, 11(9), 1229-1238. doi: 10.1002/aur.1976.

Carlsson, T., Molander, F., Taylor, M., Jonsson, U., Bolte, S. (2022). Early environmental risk factors for neurodevelopmental disorder- a systematic review of twin and sibling studies. *Development and Psychopathology*, 33, 1448-1995. doi:10.1017/S0954579420000620

Carta, A., Fucá, E., Guerrero, S., Napoli, E., Valeri, G., Vicari, S. (2020). Characterization of clinical manifestations in the co-occurring phenotype of attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychology*, 15, 11:861. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00861

Catalá-López, F., Ridaó, M., Hurtado, I., Núñez-Beltrán, A., Gènova-Maleras, R., Alonso-Arroyo, A., Tobías, A., Aleixandre-Benavent, R., Catalá, M.A., Tabarés-Seisdedos, R. (2019). Prevalence and comorbidity of autism spectrum disorder in Spain: study protocol for a systematic review and

meta-analysis of observational studies. *Systematic Reviews*, 14;8(1):141. doi: 10.1186/s13643-019-1061-1.

Cortese, S., Castelnau, P., Morcillo, C., Roux, S, Bonnet-Brilhaut, F. (2012). Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(4):461-73. doi: 10.1586/ern.12.23.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring net-work, 11 sites, United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 63(2), 1–21

Cervantes, P. E., Matson, J. (2015). Comorbid Symptomology in Adults with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(12), 3961-3970

Charman, T. (2004). Matching Preschool Children with Autism Spectrum Disorders and Comparison Children for Language Ability: Methodological Challenges. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34.

Chen, M., Wei, H.T., Chen, L.C., Su, T.P., Bai, Y.M., Hsu, J.W., Chen, Y.S. (2015) Autistic spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and psychiatric comorbidities: A nation wide study. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 10, 1–6. doi:10.1016/j. rasd.2014.10.014

Chiang, H.L, Kao, W.C., Chou, M., Chou, W.J., Chiu., Y. N., Wu, Y.Y., Gau, S.S.F. (2018). School dysfunction in youth with autistic spectrum disorder in Taiwan: The effect of subtype and ADHD. *Autism Research*, 11, 857-869 /doi.org/10.1002/aur.1923

Cholemkery, H., Medda, J., Lempp, T., Freitag, C.M. (2016). Classifying autism spectrum disorders by ADI-R: subtypes or severity gradient? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46, 2327–2339.

Chouinard, B., Gallagher, L., Kelly, S. (2019). He said, she said: Autism spectrum diagnosis and gender differentially affect relationships between executive functions and social communication. *Autism*, 23 (7), 1793-1804 doi: 10.1177/1362361318815639

Christensen, D. L., Maenner, M. J., Bilder, D., Constantino, J. N., Daniels, J., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Kurzius-Spencer, M., Pettygrove, S. D., Robinson, C., Shenouda, J., White, T., Demetriou, E.A., DeMayo, M.M., Guastella, A.J. (2019). Executive function in autism spectrum disorder: History, theoretical models, empirical finding and potential as an endophenotype. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00753>

Cola, M.L, Plate, S., Yankowitz, L., Petrulla, V., Bateman, L., Zampella, C.J, de Marchena, A., Pandey, J., Schultz, R.T., Parish-Morris, J. (2020). Sex differences in the first impressions made by girls and boys with autism. *Molecular Autism*, 11, 49, <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00336-3>.

Colombi, C., Ghaziuddin, M.M. (2017). Neuropsychological characteristics of children with mixed autism and ADHD. *Autism Research and Treatment*, 17. ID 5781781, 5 p doi.org/10.1155/2017/5781781

Constantino, J.N., Charman, T. (2016). Diagnosis of autism spectrum disorder: reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression. *Lancet Neurology*, 15(3):279-91. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00151-9

Constantino, J., Gruber, J. (2005). Social Responsiveness Scale (SRS) Manual. Los Angeles: Western Psychological Services

Craig, F., Lamanna, A.L., Margari, F. Matera, E., Simone, M., Margari, L. (2015). Overlap between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder: Searching for distinctive/common clinical features. *Autism Research*, 8, 328–337. doi:10.1002/aur.1449

Dajani, D.R., Llabre, M.M., Nebel, M.B., et al. (2016). Heterogeneity of executive functions among comorbid neurodevelopmental disorders. *Scientific Reports*, 1-10

- Damasio, A., Maurer, R. (1978). A neurological model for childhood autism. *Archives of Neurology*, 36, 777-786.
- de Giambattista, C., Ventura, P., Trerotoli, P., Margari, F., Margari, L. (2021). Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Focus on High Functioning Children and Adolescents. *Frontiers in Psychiatry*, 9;12:539835 doi: 10.3389/fpsy.2021.539835.
- Demetriou, E.A., DeMayo, M.M., Guastella, A.J. (2019). Executive Function in Autism Spectrum Disorder: History, Theoretical Models, Empirical Findings, and Potential as an Endophenotype. *Frontiers Psychiatry*, 10, 753, doi:10.3389/fpsy.2019.00753.
- De Rubeis, S., et al.. (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 13, 515(7526), 209-215. doi: 10.1038/nature13772
- De Vries, M., Geurts, H. M. (2012). Cognitive flexibility in ASD; Task switching with emotional faces. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 2558-2568. doi: 10.1007/s10803-012-1512-1
- Dijkhuis, R., Sonnevile, L., Ziermans, T., Staal, W., Swaab, H. (2020). Autism symptoms, executive functioning and academic progress in higher education students. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50, 1353–1363doi.org/10.1007/s10803-019-04267-8
- Eisenhower, A., Blacher, J., & Bush, H.H. (2015). Longitudinal associations between externalizing problems and student-teacher relationship quality for young children with ASD. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 9, 163-173. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.09.007>
- Estes, A., Rivera, V., Bryan, M., Cali, P., Dawson, G. (2011). Discrepancies between academic achievement and intellectual ability in higher-functioning school-aged Children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(8), 1044-1052.
- Eussen, M.L., Gool, A.R., Louwse, A., Verhulst, F.C., Greaves-Lord, K. (2016). Superior Disembedding Performance in Childhood Predicts Adolescent Severity of Repetitive Behaviors: A Seven Year Follow-Up of Individuals With Autism Spectrum Disorder. *Autism Research*, 9(2), 282–291
- Falkmar, T., Anderson, K., Falkmer, M., Horlin, C. (2013). Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 22, 329-340. doi: 10.1007/s00787-013-0375
- Folstein, S., Rutter, M. (1977). Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18 (4), 297–321
- Fombonne, E., MacFarlane, H., Salem, A.C. (2021). Epidemiological surveys of ASD: advances and remaining challenges. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51, 4271-4290 <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05005-9>
- Frith, U. (1992). Cognitive development and cognitive deficit. *The Psychologist*, Bulletin of the British Psychological Society, 5, 13, 19 (En S.J. Ceci and W.M. Williams, Eds), *The nature-nurture debate. The essential reading* (pp. 509-522). Oxford. Blackwell).
- Frith, U. (2003). *Autism: Explaining the enigma* (2nd ed.). Oxford: Blackwell.
- Frith, U. (2012). The 38th Sir Frederick Bartlett Lecture Why we need cognitive explanations of autism. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 75, 2073-2092.
- Frith, U., Happé, F., Siddons, F. (1994). Autism and theory of mind in everyday life. *Social Development*, 3, 108–124.
- Fuentes, J., Hervás, A., Howlin, P. (2021). Grupo de Trabajo de ESCAP para el Autismo. Guía práctica para el autismo de ESCAP: resumen de las recomendaciones basadas en la evidencia para su diagnóstico y tratamiento. *European Child and Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01587-4>

Galera, C., Orri, M., Vergunst, F., Melchior, M., Van der Waerden, J., Bouvard, M.P., ... Côté, S.M. (2020). Developmental profiles of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and irritability: association with adolescent mental health, functional impairment, and suicidal outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 5. doi:10.1111/jcpp.1327

Ganz, J.B. (2015). AAC interventions for individuals with autism spectrum disorders: state of the science and future research directions. *Augmentative and Alternative Communication*, 31, 203–214

Gargaro, B.A., May, T., Tonge, B.J., Sheppard, D.M., Bradshaw, J.L., Rinehart, N.J. (2018). Attentional mechanisms in autism, ADHD, and autism-ADHD using a local-global paradigm. *Journal of Attention Disorders*, 22 (14), 1320–1332

Georgiades, S., Szatmari, P., Boyle, M., Hanna, S., Duku, E., Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Fombonne, E., Volden, J., Mirenda, P., et al. (2013). Investigating phenotypic heterogeneity in children with autism spectrum disorder: A factor mixture modeling approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 206–215.

Georgiades, S., Talt, P.A., McNichols, P.D., Szatmari, P. (2022). Trajectories of symptom severity in children with autism: Variability and turning points through the transition to school. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52, 392-401 <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04949-2>

Geurts, H., Sinzig, J., Booth, R., Happé, F. (2014). Neuropsychological heterogeneity in executive functioning in autism spectrum disorders. *International Journal of Developmental Disabilities*, 60, 155–162.

Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., Kenworthy, L. (2000). Test review behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychology*, 6, 235–238. doi.org/10.1076/chin.6.3.235.3152

Gisman-Kiss, I., Carter, A.S. (2019). Stability of Autism Spectrum Disorder in young children with diverse backgrounds. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04138-2>.

Goodman, R. (1997). The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 581–586

Gotham, K., Marvin, A.R., Taylor, J.L. (2015). Characterizing the daily life, needs, and priorities of adults with autism spectrum disorder from interactive autism network data. *Autism*, 19(7): 794–804. doi: 10.1177/1362361315583818

Grimm, R.P., Solari, E.J., McIntyre, N.S., Zakij, M., Mundy, P. (2018). Comparing growth in linguistic comprehension and reading comprehension in school-aged children with autism versus typically developing children. *Autism Research*, 11(4): 624–635.

Grove, J., Ripke, S., Als, T.D. et al. (2019). Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nature Genetics* 51, 431–444 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>

Guttmann-Steinmetz, S., Gadow, K.D., DeVincent, C.J. (2009). Oppositional defiant and conduct disorder behaviors in boys with autism spectrum disorder with and without attention-deficit hyperactivity disorder versus several comparison samples. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 976–985. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0706-7>

Harkins, C.M., Handen, B.L. Mazurek, M.O. (2021). The Impact of the Comorbidity of ASD and ADHD on Social Impairment. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05150-1>

Harrison, J.R., Soares, D.A., Rudzinski, S. & Johnson, R. (2019). Attention Deficit Hyperactivity Disorders and Classroom-Based Interventions: Evidence-Based Status, Effectiveness, and Moderators of Effects in Single-Case Design Research. *Review of Educational Research*, 89(4):569-611. doi:10.3102/0034654319857038

Havdahl, A., Niarchou, M., Starnawska, M., Uddin, M., van der Merwe, C., Warriar, V. (2021). Genetic

contributions to autism spectrum disorders. *Psychological Medicine*, 51, 2260–2273. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000192>

Helles, A., Gillberg, C.I, Gillberg, C., Billstedt, E. (2015). Asperger syndrome in males over two decades: stability and predictors of diagnosis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56, 711–718. doi: 10.1111/jcpp.12334

Hertz-Picciotto, I., Schmidt, R., Krakowiak, P. (2018). Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism Research*, 11, 554–586 <https://doi.org/10.1002/aur.1938>

Hervás A. (2022). Género femenino y autismo: infra detección y mis diagnósticos. *Medicina Buenos Aires*, 2;82 Suppl 1:37-42.

Hollocks, M.J., Charman, T., Baird, G., Lord, A., Pickles, E., Simonoff, E. (2021). Exploring the impact of adolescent cognitive inflexibility on emotional and behavioural problems experienced by autistic adults. *Autism*. First Published September 28, 2021. doi.org/10.1177/13623613211046160

Hossain, M.M., Khan, N., Sultana, A., et al. (2020). Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Research*. 287.112922. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112922

Howlin, P., Magiati, I. (2017). Autism spectrum disorder: Outcomes in adulthood. *Current Opinion in Psychiatry*, 30, 69–76.

Hutchins, T. L., Prelock, P. A., Bonazinga-Bouyea, L. (2014). Technical Manual For the Theory of Mind Inventory and Theory of Mind Task Battery. Available online at: [theoryofmindinventory.com](http://theoryofmindinventory.com)

ICD-11. [ultimo acceso el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fid%2fentity%2f437815624>.

Iranzo-Tatay, C., Rojo-Moreno, L., Rojo-Bofill, L., Hervas-Marin, D., Castello, J., Barbera, M., Bofill, I. (2019). Evidence for shared environmental contributions to attention-deficit/hyperactivity traits. A twin study. *European Journal of Psychiatry*, 33 (4).

Ioannou, C., Seernani, D., Stefanou, M. E., Riedel, A., Tebartz van Elst, L., Smyrnis, N., Fleischaker, C., Biscaldi-Schaefer, M., Boccignone, G., Klein, C. (2020). Comorbidity Matters: Social Visual Attention in a Comparative Study of Autism Spectrum Disorder, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Their Comorbidity. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 545567. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.545567>

Jang, J., Matson, J.L., Williams, L.W., Tureck, K., Goldin, R.L., Cervantes, P.E. (2013). Rates of comorbid symptoms in children with ASD, ADHD, and comorbid ASD and ADHD. *Research in Developmental Disabilities*, 34, 2369–2378.

Joshi, G., Faraone, S.V., Wozniak, J., Tarko, L., Fried, R., Galdo, M., et al. (2017). Symptom profile of ADHD in youth with high-functioning autism spectrum disorder: a comparative study in psychiatrically referred populations. *Journal of Attention Disorders*, 21, 846–55. doi.org/10.1177/1087054714543368.

Kado, Y., Sanada, S., Oono S., Ogino, T., Nouno, S. (2020). Children with autism spectrum disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder examined by the Wisconsin card sorting test: Analysis by age-related differences. *Brain Development*, 42: 113–120.

Kalandadze, T., Norbury, C., Nærland, T., Næss, K. A. B. (2018). Figurative language comprehension in individuals with autism spectrum disorder: a meta-analytic review. *Autism*, 22, 99-117

Kenny, L., Cribb, S., Pellicano, E. (2019). Childhood executive function predicts later autistic features and adaptive behavior in young autistic people: A 12-year prospective study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 47(6),1089-1099. doi:10.1007/s10802-018-0493-8.

Kenworthy, L., Anthony, L.G., Naiman, D.Q. (2014). Randomized controlled effectiveness trial of executive function intervention for children on the autism spectrum. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55, 374-383. doi:10.1111/jcpp.12161



Kerns, C. M., Renno, P., Kendall, P. C., Wood, J. J., Storch, E. A. (2017). Anxiety Disorders. Interview Schedule–Autism Addendum: Reliability and Validity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 46(1), 88-100.

Kiser, D.P., Rivero, O., Lesch, K.P. (2015). Annual research review: The (epi)genetics of neurodevelopmental disorders in the era of whole-genome sequencing--unveiling the dark matter. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(3):278-95. doi: 10.1111/jcpp.12392

Klin, A. (2022). Frontiers in the research of autism pathogenesis. *Medicina (Buenos Aires)*Sup 1. 33-36

Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F. (2003). The enactive mind, or from actions to cognition: lessons from autism. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series Behavioral, Biological Sciences*, 358(1430), 345–360. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1202>

Kogan, M. D., Vladutiu, C. J., Schieve, L. A., Ghandour, R. M., Blumberg, S. J., Zablotsky, B., et al. (2018). The prevalence of parent-reported autism spectrum disorder among US children. *Pediatrics*, 142(6), e20174161. doi.org/10.1542/peds.2017-4161.

Korkman, B. (2011). Theory of mind and neurodevelopmental disorders of childhood. *Pediatric Research*, 69, 101R-108R

Kouklari, E-C., Tsementseli, S., Monks, C.P. (2019). Developmental trends of hot and cool executive function in school aged children with and without autism spectrum disorder: links with theory of mind. *Development and Psychopathology*, 31, 541-556. doi: 10.1017/S0954579418000081

Kreiser, N.L., White, S.W. (2014). ASD in females: are we overstating the gender difference in diagnosis? *Clinical Child and Family Psychology Review*, 17(1):67-84. doi: 10.1007/s10567-013-0148-9.

Lai, M.C., Baron-Cohen, S. (2015). Identifying the lost generation of adults with autism spectrum conditions. *Lancet Psychiatry*, 2(11):1013–27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00277-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00277-1).

Lai, M.C., Kasse, C., Besney, R., Bonato, S., Hull, L., Mandy, W., Szatmari, P., Ameis, S.H. (2019). Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 6(10):819-829. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30289-5.

Lee, R.R., Ward, A.R., Lane, D.M., et al. (2021). Executive function in autism: association with ADHD and ASD symptoms. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30:10.1007/s10803-020-04852-2. doi: 10.1007/s10803-020-04852-2.

Leitner, Y. (2014). The Co-Occurrence of Autism and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children. What Do We Know? *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(268), 1-8.

Lerner, M.D., Mazefsky, C.A., Weber, R.J., Transue, E., Siegel, M., Gadow, K.D. (2018). Verbal ability and psychiatric symptoms in clinically referred inpatient and outpatient youth with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48, 3689-3701. doi: 10.1007/s10803-017-3344-5

Leung, R. C., Vogan, V. M., Powell, T. L., Anagnostou, E., Taylor, M. J. (2016). The role of executive functions in social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Child Neuropsychology*, 22, 336–344. doi: 10.1080/09297049.2015.1005066

Llanes, E., Blacher, J., Stavropoulos, K., Eisenhower, A. (2020). Parent and teacher reports of comorbid anxiety and ADHD symptoms in children with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50, 1520-1531. doi: 10.1007/s10803-018-3701-z.

Loomes, R., Hull, L., Mandy, W.P.L. (2017). What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(6):466-474. doi: 10.1016/j.jaac.2017.03.013.

Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: una versión revisada de una entrevista diagnóstica para los cuidadores de personas con posibles trastornos generalizados del desarrollo. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24 (5): 659-85.

Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P.C., Risi, S., Gotham, K., Bishop, S., Luyster, R.J., Guthrie, W. (2012). Programa de Observación Diagnóstica del Autismo, segunda edición (ADOS-2). Londres: Pearson's International

Louwerse A, Eussen ML, Van der Ende J. (2015). ASD symptom severity in adolescence of individuals diagnosed with PDD-NOS in childhood: Stability and the relation with psychiatric comorbidity and societal participation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45 (12): 3908– 3918. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2595-2> PMID: 26395112

Lundervold, A.J., Stickert, M., Hysing, M., Sorensen, L., Gillberg, C., Posserud, M.B. (2016). Attention deficits in children with combined autism and ADHD: a CPT study. *Journal of Attention Disorders*, 20, 599-609.1087054712453168

Lyall, K., Schweitzer, J.B, Schmidt, R.J., Hertz-Picciotto, I., Solomon, M. (2017). Inattention and hyperactivity in association with autism spectrum disorders in the CHARGE study. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 35: 1–12. [doi.org/10.1016/j.rasd.2016.11.011](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2016.11.011).

Macari, S. L., Koller, J., Campbell, D. J., Chawarska, K. (2017). Temperamental markers in toddlers with autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 58(7), 819–828. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12710> 26395112

Maeener, M.J., Shaw, K.A., Bakian, A.V, et al. (2021). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years. Autism and Developmental Disabilities monitoring network , 11 sites United States, 2018. *Morbidity Mortality Weekly Report Surveillance Summaries*, 70 (No.SS-11), 1-16. Doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1>

Magiati, I., Tay, X.W., Howlin, P. (2014). Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: A systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clinical Psychology Review*, 34, 73–86. [doi.org/10.1016/j.cpr.2013.11.00](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.11.00)

Mandy, W. P. L., Charman, T., Skuse, D. H. (2012). Testing the construct validity of proposed criteria for DSM-5 autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(1), 41-50.

Mandy, W., Murin, M., Baykaner, O., Staunton, S., Hellriegel, J., Anderson, S., Skuse, D. (2016). The transition from primary to secondary school in mainstream education for children with autism spectrum disorder. *Autism*, 20, 5-13. <https://doi.org/10.1177/1362361314562616>

Mansour, R., Dovi, A. T., Lane, D. M., Loveland, K. A., Pearson, D. A. (2017). ADHD severity as it relates to comorbid psychiatric symptomatology in children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Research in Developmental Disabilities*, 60, 52–64. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.11.009>

Mansour, R., Ward, A. R., Lane, D. M., Loveland, K. A., Aman, M. G., Jerger, S., et al. (2021). ADHD severity as a predictor of cognitive task performance in children with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Research in Developmental Disabilities*, 111,103882. doi: 10.1016/j.ridd.2021.10388

Martin, J., Hamshere, M.L., Stergiakouli, E., O'Donovan, M. C., Thapar, A. (2014). Genetic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder contributes to neurodevelopmental traits in the general population. *Biological Psychiatry*, 76(8), 664-671.

Mason D, Capp SJ, Stewart GR, et al. (2021). A meta-analysis of outcome studies of autistic adults: Quantifying effect size, quality, and meta-regression. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51 (9). 3165-3179 doi:10.1007/s10803-020-04763-2

Matson, J.L., Burns, C.O. (2017) History, in J. L Matson (Ed), *Handbook of Childhood Psychopathology and Developmental Disabilities and Treatment* (pp. 1-10). Springer.

May, T., Cornish, K., Rinehart, N. (2014). Does gender matter? A one-year follow-up of autistic, attention and anxiety symptoms in high-functioning children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44, 1077-1086. doi:10.1007/s10803-013-1766-2

Mazzucchelli, T. G., Jenkins, M., Sofronoff, K. (2018). Building Bridges Triple P: Pilot study of a

behavioural family intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 76, 46–55.

McDermott, P.A., Green, L.F., & Francis, J.M. (2001). Learning behaviour scale, Philadelphia, PA: Edumetric and Clinical Service.

McVey, A. J., Schiltz, H. K., Haendel, A. D., Dolan, B.K., Willar, K. S., Pleiss, S. S., Karst, J. S., Carlson, M., Krueger, W., Murphy, C. C., Casnar, C. L., Yund, B., Van Hecke, A. V. (2018). Social difficulties in youth with autism with and without anxiety and ADHD symptoms. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research*, 11(12), 1679–1689. <https://doi.org/10.1002/aur.203>

Miller, L., McGonigle-Chalmers, M. (2014). Exploring perceptual skills in children with autism spectrum disorders: From target detection to dynamic perceptual discrimination. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(5), 1158. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1982-9>

Miranda, A., Berenguer, C., Rosello, B., Baixauli, I., Colomer, C. (2017). Social Cognition in Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder. Associations with Executive Functions. *Frontiers in Psychology*, 8, 1035. | <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01035>

Modabbernia, A., Velthorst, E., Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: An evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism*, 8, 13. doi:10.1186/s13229-017-0121-4

Moore, D.A., Russell, A.E., Matthews, J., Ford, T.J., Rogers, M., Ukoumunne, O.C., Kneale, D., Thompson-Coon, J., Nunns, M., Shaw, L., Gwernan-Jones, R. (2018). School-based interventions for attention-deficit/hyperactivity disorder. A systematic review with multiple synthesis methods. *Review of Educations*, 6, 209-263

Morales-Hidalgo, P., Roigé-Castellvi, J., Hernández-Martinez, C., Voltas, N., Canals, J. (2018). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among Spanish school-age children *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48, 3179-3190. doi.org/10.1007/s10803-018-3581-2

Moss, P., Howlin, P., Savage, S., et al. (2015). Self and informant reports of mental health difficulties among adults with autism findings from a long-term follow-up study. *Autism*, 19, 832–841.

Mulas, F., Roca, P. (2018). Concordances between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Revista de Neurología*, 66 (S01). S91-S96).

Ng, R., Heinrich, K., and Hodges, E.K (2019). Brief report: Neuropsychological testing and informant-ratings of children with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, or comorbid disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49, 2589-2596 doi: 10.1007/s10803-019-03986-2

Noordhof, A., Krueger, R. F., Ormel, J., Oldehinkel, A. J. Hartman, C. A. (2015). Integrating Autism-Related Symptoms into the Dimensional Internalizing and Externalizing Model of Psychopathology. The TRAILS Study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 43(3), 577-587.

Oakley, B. F., Tillmann, J., Ahmad, J., Crawley, D., San José Cáceres, A., Holt, R., Charman, T., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Simonoff, E., Murphy, D., Loth, E. (2021). How do core autism traits and associated symptoms relate to quality of life? Findings from the Longitudinal European Autism Project. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 25(2), 389–404. <https://doi.org/10.1177/1362361320959959>

Oerlemans, A.M., Rommelse, N., Buitelaar, J., Hartman, C.A. (2018). Examining the intertwined development of prosocial skills and ASD symptoms in adolescence. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 27,1033–1046.

Oerlemans, A.M., Van der Meer, J.M., Van Steijn, D.J., De Ruiter, S.W., De Bruijn, Y.G., De Sonnevile, L.M., et al. (2014). Recognition of facial emotion and affective prosody in children with ASD (+ADHD) and their unaffected siblings. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 23: 257-271.

Othman, L., Collet-Klingenberg, L. (2017). Theory of mind in children with autism: relating the shared attention mechanism to the theory of mind mechanism vs. understanding beliefs training. *Journal of Educational and Developmental Psychology*, 7 (2).

Pellicano, E. (2010). The development of core cognitive skills in autism: a 3-year prospective study. *Child Development*, 81(5): 1400–1416.

Pellicano, E. (2012). Do autistic symptoms persist across time? Evidence of a substantial change in symptomatology over a 3-year period in cognitively able children with autism *American Journal of Intellectual and Developmental Disabilities*, 111(2), 156-166. doi: 10.1352/1944-7558-117.2.156.

Pellicano, E. (2013). Testing the predictive power of cognitive atypicalities in autistic children: evidence from a 3-year follow-up study. *Autism Research*, 6, 258–6267. <https://doi.org/10.1002/aur.1286>.

Pennington, B.F., Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(1):51–87. doi: 10.1111/j.1469-7610.1996.tb01380.x

Persico, A.M., Ricciardello, A., Lamberti, M., Turriziani, L., Cucinotta, F., Brogna, C., Vitiello, B., Arango, C. (2021). The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review-Part I: The past and the present. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110, 30 August 2021,110326

Poon, K., Sidhu, Dalvin., J.K. (2017). Adults with autism spectrum disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 30, 77-84 doi: 10.1097/YCO.0000000000000306

Pugliese, C. E., Anthony, L. G., Strang, J. F., Dudley, K., Wallace, G. L., Naiman, D. Q., & Kenworthy, L. (2016). Longitudinal Examination of Adaptive Behavior in Autism Spectrum Disorders: Influence of Executive Function. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46, 467-477. doi: 10.1007/s10803-015-2584-5

Pugliese, C.E. Wallace, G.S., Gutermuth, L., & Kenworthy, L. (2020). Understanding executive function challenges in autism In S.W. White, B.M. Maddox and C.A. Mazefsky (Eds) *The Oxford Handbook of Autism and Co-occurring Psychiatric Conditions* (pp.305-326). Oxford Library of Psychology Series. doi: <https://10.1093/oxfordhb/9780190910761.001.000>

Pujals, E., Batlle, S., Camprodon, E., Pujals, S., Estrada, X., Aceña, M., Petrizan, A., Duño, L., Marti, J., Martin, L.M., Perez-Sola, V. (2016). Brief report: translation and adaptation of the Theory of Mind Inventory to Spanish. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46, 685–690. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2576-5>

Randall, M., Egberts, K.J, Samtani, A., Scholten, R.J.P., Hoo, L., Livingstone, N., Sterling-Levis, K., Woolfenden, S., Williams, K. (2018). Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7. Art. No.: CD009044. DOI: 10.1002/14651858.CD009044.pub2.

Rao, P.A., Landa, R.J. (2014). Association between severity of behavioral phenotype and comorbid attention deficit hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorders. *Autism*, 18, 272-280. doi: 10.1177/1362361312470494

Re, A.M., Capodici, A., and Cornoldi, C. (2015). Effect of training focused on executive functions (attention, inhibition, and working memory) in preschoolers exhibiting ADHD symptoms. *Frontiers in Psychology*, 6:1161. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01161

Robins, et al. (2009; versión corregida 2018). Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-Up. (M-CHAT-R/F), <https://mchatscreen.com>

Rong, Y., Yang, C-J., Jin, Y., Wand Y. (2021). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 83, May 21. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2021.101759>

Rosello, R., Martinez-Raga, J., Mira, A., Pastor, J.C., Solmi, M., & Cortese, S. (2021). Cognitive, social and behavioral manifestations of the co-occurrence of autism spectrum disorder and attention-

- deficit/hyperactivity disorder: A systematic Review. *Autism: The International Journal of Research and Practice*. First Published 28 Dec 2021. <https://doi.org/10.1177/13623613211065545>
- Rosen, N.A., Lord, C., Volkmar, F. (2021). The diagnosis of autism From Kanner to DSM-III to DSM-5 and beyond. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, 51, 4253-4270. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04904-1>
- Rosenthal, M., Wallace, G. L., Lawson, R., Wills, M. C., Dixon, E., Yerys, B. E., & Kenworthy, L. (2013). Impairments in real-world executive function increase from childhood to adolescence in autism spectrum disorders. *Neuropsychology*, 27(1), 13–18. <https://doi.org/10.1037/a0031299>
- Rutter, M., Bailey, A., Lord, C. (2003). Social Communication Questionnaire (SCQ). California: Servicios
- Sahuquillo-Leal, R., Ghosn, F., Ferrin, M. et al. (2020). Jumping to conclusions in autism: integration of contextual information and confidence in decision-making processes. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 29(7):959-968
- Salley, B., Gabrielli, J., Smith, C.M., Braun, M. (2015). Do communication and social interaction skills differ across youth diagnosed with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, or dual diagnosis? *Research in Autism and Spectrum Disorders*, 20, 58–66. doi:10.1016/j.jrasd.2015.08.006.
- Salunkhe, G., Weissbrodt, K., Feige, B.N, Saville, C.W., Berger, A., Dundon, N.M., et al. (2021). Examining the Overlap Between ADHD and Autism Spectrum Disorder (ASD) Using Candidate Endophenotypes of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 25 (2), 217-232 Epub,2018 Jun 13 10.1177/1087054718778114
- Sanders, S.J. (2015). First glimpses of the neurobiology of autism spectrum disorder. *Current Opinion on Genetic Development*, 33, 80-92. doi: 10.1016/j.gde.2015.10.002
- Scandurra, V., Gialloreti, L.E., Barbanera, F., Scordo, M.R., Pierini, A., Canitano, R. (2019). Neurodevelopmental disorders and adaptive functions: a study of children with autism spectrum disorders (ASD) and/or attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD). *Frontiers in Psychiatry*, 10, 673. doi: 10.3389/fpsy.2019.00673
- Schopler, E., Van Bourgondien, M.E. (2010). Escala de clasificación del autismo infantil-2 (CARS-2). Torrance, CA: Servicios Psicológicos del Oeste.
- Schultz, R.T., Parish-Morris, J. (2020). Sex differences in the first impressions made by girls and boys with autism. *Molecular Autism*. 11, 49, <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00336-3>.
- Seltzer, M.M., Krauss, M.W., Sattack, P., Orsmond, G., Sue, A., Lord, C. (2003). The symptoms of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 565-581.
- Sikora, D. M., Vora, P., Coury, D. L., Rosenberg, D. (2012). Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms, adaptive functioning, and quality of life in children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 130(Suppl. 2), S91-S97. doi:10.1542/peds.2012-0900G
- Simonoff, E., Jones, C., Baird, G., Pickles, A., Happe, F., Charman, T. (2013). The persistence and stability of psychiatric problems in adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(2), 186–194. Doi 10.1111/j.1469-7610.2012.02606.x
- Simonoff, E., Kent R, Stringer, D., Lord, C., Briskman, J., Lukito, S., Pickles, A., Charman, T., Baird, G. (2019). Trajectories in symptoms of autism and cognitive ability in autism from childhood to adult life: findings from a longitudinal epidemiological cohort. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 59, 1342-1352. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.11.020>
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921–929.

- Skuse, D., Warrington, R., Bishop, D., Chowdhury, U., Lau, J., Mandy, W., Place, M. (2004). The developmental, dimensional and diagnostic interview (3di): a novel computerized assessment for autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(5):548-58.
- Smithson, P. E., Kenworthy, L., Wills, M. C., Jarrett, M., Atmore, K., Yerys, B. E. (2013). Real world executive control impairments in preschoolers with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(8), 1967–1975. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1747-x>
- Solari, E.J., Grimm, R.P., McIntyre, N., Zajic, M., Mundy, P. (2019). Longitudinal stability of Reading profiles in individuals with higher functioning autism. *Autism*, 23(8). 1911-1926. [doi.org/10.1177/1362361318812423](https://doi.org/10.1177/1362361318812423)
- Solomon, M., Iosif, A. M., Reinhardt, V. P., Libero, L. E., Nordahl, C. W., Ozonoff, S., Rogers, S. J., Amaral, D.G. (2018). What will my child's future hold? phenotypes of intellectual development in 2-8-year-olds with autism spectrum disorder. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 11(1), 121–132. <https://doi.org/10.1002/aur.1884>
- Sonuga-Barke, E. J., Halperin, J. M. (2010). Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(4), 368-389.
- South, M., Ozonoff, S., McMahon, WM. (2007). The relationship between executive functioning, central coherence, and repetitive behaviors in the high-functioning autism spectrum. *Autism*, 11(5):437-51.
- Sparapani, N., Morgan, L., Reinhardt, V.P., Schatschneider, C., Wetherby, A.M. (2016). Evaluation of Classroom Active Engagement in Elementary Students with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46,782–796.
- Sparrow, S.S., Cicchetti, D.V., Balla, D.A. (2005). Vineland Adaptive Behavior Scales–Second Edition (Vineland–II); American Guidance Service: Circle Pines, MN, USA
- Stark, I., Liao, P., Magnusson, C., Lundberg, M., Rai, D., Lager, A., Nordstrom, S.I. (2021). Qualification for upper secondary education in individuals with autism without intellectual disability: Total population study, Stockholm, Sweden. *Autism*, 25(4), 1036-1046. [https://doi: 10.1177/1362361320975929](https://doi.org/10.1177/1362361320975929)
- Steinhausen, H.C., Mohr Jensen, C., Lauritsen, M.B. (2016). A systematic review and meta-analysis of the long-term overall outcome of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133, 445–452. doi: 10.1111/acps.12559
- St John, T., Dawson, G., Estes, A. (2018). Executive function as a predictor of academic achievement in school-aged children with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48, 276–283. doi:10.1007/s10803-017-3296-9
- Stergiakouli, E., Davey Smith, G., Martin, J. et al. (2017). Shared genetic influences between dimensional ASD and ADHD symptoms during child and adolescent development. *Molecular Autism*. 8:18. doi: 10.1186/s13229-017-0131-2.
- Stern, A., Wartman, E., Scott, M., Hunter, S. (2021). Community-based transition interventions for adolescents and young adults with neurodevelopmental disabilities. In C. Clauss-Ehlers (Ed), *The Cambridge Handbook of Community Psychology* (pp.539-561). Cambridge: Cambridge University Pres.
- Supekar, K., Iyer, T., Menon, V. (2017). The influence of sex and age on prevalence rates of comorbid conditions in autism. *Autism Research*, 10, 778–789. doi:10.1002/aur.1741
- Szatmari, P., Georgiades, S., Duku, E., Bennet, T., Bryson, S., Fombone, E., Mirenda, P., Roberts, W., Smith, I.M., Vallancourt, T., Volden, J., Waddel, C., Zwaigenbaum, L.Z., Elsabbagh, M., Thompson, A. (2015). Developmental trajectories of symptom severity and adaptive in an inception cohort of preschool children with autism spectrum disorder. *Journal of American Medical Association Psychiatry*, 72, 276-283. Doi 10.1001/jamapsychiatry.2014.2463

- Szatmari, P., Tombeau, K., Duku, E., et al. (2021). Association of child and family attributes with outcomes in children with autism. *Journal of American Medical Association Psychiatry*, 24(3):e212530. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.2530
- Taylor, J.L., Seltzer, M.M. (2011). Employment and post-secondary educational activities for young adults with autism spectrum disorders during the transition to adulthood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41, 566–574
- Tavernor, L., Barron, E., Rodgers, J., Mcconachie, H. (2013). Finding out what matters: Validity of quality of life measurement in young people with ASD. *Child: Care, Health and Development*, 39(4), 592-601.
- Thapar, A., Rutter, M. (2021). Genetic Advances in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51, 4321–4332 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04685-z>
- Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 57(5), 585–595. doi:10.1111/jcpp.12499
- Tirado, M.J., Saldaña, D. (2016). Readers with autism can produce inferences, but they cannot answer inferential questions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46, 1025-1037. doi: 10.1007/s10803-015-2648-6
- Tonizzi, I., Giofré, D., Usai, M.C. (2021). Inhibitory control in autism spectrum disorders: Meta-analysis on direct and indirect measures. *Journal of Autism and Developmental Disorders* (published on line). <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05353-6>
- Turygin, N., Matson, J. L., Tureck, K. (2013). ADHD symptom prevalence and risk factors in a sample of toddlers with ASD or who are at risk for developmental delay. *Research in Developmental Disabilities*, 34(11), 4203-4209.
- Turygin, N., Matson, J.L., Tureck, K. (2015). The relationship of attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder to adaptive skills in young children. *Developmental Neurorehabilitation*, 18(5): 317–321
- Tye, C., Johnson, K.A., Kelly, S.P., Asherson, P., Kuntsi, J., Ashwood, K.L, et al. (2016). Response time variability under slow and fast-incentive conditions in children with ASD, ADHD and ASD+ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57, 1414-1423 doi.org/10.1111/jcpp.12608
- Valeri, G., Casula, L., Napoli, E. et al. (2020). Executive Functions and Symptom Severity in an Italian Sample of Intellectually Able Preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50, 3207–3215 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04102-0>
- Van der Meer, J. M., Oerlemans, A. M., van Steijn, D. J., Lappenschaar, M. G., de Sonnevile, L. M., Buitelaar, J. K., ... Rommelse, N. N. (2012). Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51, 1160–1172.
- Van Eylen, L., Boets, B., Steyaert, J., Wagemans, J., Noens, I. (2015). Executive functioning in autism spectrum disorders: Influence of task and sample characteristics and relation to symptom severity. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 24, 1399–1417, doi:10.1007/s00787-015-0689-1.
- van 't Hof, M., Tisseur, C., van Berckeleer-Onnes, I., van Nieuwenhuizen, A., Daniels, A. M., Deen, M., Hoek, H. W., Ester, W. A. (2021). Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and metaanalysis from 2012 to 2019. *Autism*, 25, 862-873. <https://doi.org/10.1177/1362361320971107>
- Verheij, C., Louwse, A., van der Ende, J., Eussen, M., Van Gool, A., Verheij, F., et al. (2015). The stability of comorbid psychiatric disorders: A 7-year follow up of children with pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(12), 3939–3948
- Vivanti, G., Barbaro, J., Hudry, K., Dissanayake, C., Prior, M. (2013). Intellectual development in

autism spectrum disorders: new insights from longitudinal studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.

Vogan, V. M., Leung, R. C., Safar, K., Martinussen, R., Smith, M. L., Taylor, M. J. (2018). Longitudinal examination of everyday executive functioning in children with ASD: relations with social, emotional, and behavioral functioning over time. *Frontiers in Psychology*, 9:1774. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01774

von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C., Vandenbroucke, J.P. (2014). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*, 12(12):1495–1499. doi.org / 10.1016/j.ijsu.2014.07.013

Waddington, F., Hartman, C., De Bruijn, Y., Lappenschaar, M., Oerlemans, A., Buitelaar, J., et al. (2018). Visual and auditory emotion recognition problems as familial cross-disorder phenomenon in ASD and ADHD. *European Neuropsychopharmacology*, 28, 994-1005.

Waizbard-Bartov, E., Ferrer, E., Young, G., Heath, B., Rogers, S., Wu, C., Solomon, M., Amaral, D.G. (2021). Trajectories of Autism Symptom Severity Change During Early Childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51, 227-242. doi: 10.1007/s10803-020-04526-z

Wang, Q., DiNicola, L., Heymann, P., Hampson, M., & Chawarska, K. (2018). Impaired Value Learning for Faces in Preschoolers With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.10.014>

Ward, A.R., Pratt, M., Lane, D.M., et al., (2022). Adaptive behaviour function in autism: association with ADHD and ASD symptoms. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, <https://doi.org/10.1007/s10882-021-09831-8>

Wechsler, D. *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)*, 4th ed.; The Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 2003.

Westerveld, M.F., Paynter, J., O’Leary, K., Trembath, D. (2018). Preschool predictor of reading ability in the first year of schooling in children with ASD. *Autism Research*, 11, 1332-1344. doi 10.1002/aur.1999

Witwer, A.N., Lecavalier, L. (2010). Validity of comorbid psychiatric disorders in youngsters with autism spectrum disorders. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 22, 367–380. doi:10.1007/s10882-010-9194-0

White, S.W., Maddox, B.B., Mazefsky, C.A. (Eds.). *The Oxford handbook of autism and co-occurring psychiatric conditions* (pp. 237–258). New York, NY: Oxford University Press.

Wing, L., Leekam, S.R., Libby, S.J., Gould, J., Larcombe, M. (2002). The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: background, inter-rater reliability and clinical use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(3):307-25. doi: 10.1111/1469-7610.00023.

Wood-Downie, H., Wonga, B., Kovshoff, H., Corteses, S., Hadwin, J.A. (2021). A systematic review and meta-analysis of sex/gender differences in social interaction and communication in autistic and non-autistic children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 62(8) 922-936 doi: 10.1111/jcpp.13337.

Yamawaki, K., Ishitsuka, K., Suyama, S., Suzumura, S., Yamashita, H., Kanba, S. (2020). Clinical characteristics of boys with comorbid autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics International*, 62, 151–157. doi: 10.1111/ped.14105

Yerys, B.E., Bertollo, J.R., Pandey, J., Guy, L., Schultz, R.T. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are associated with lower adaptive behavior skills in children with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 58(5)525-533.e3, 10.1016/j.jaac.2018.08.017

Yu, Y., Chaulagain, A., Pedersen, S.A., Lydersen, S., Leventhal, B.L., Szatmari, P., Aleksic, B., Ozaki, N., Skokauskas, N. (2020). Pharmacotherapy of restricted/repetitive behavior in autism spectrum



disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 20, 121, doi:10.1186/s12888-020-2477-9.

Zahorodny, W., Pazol, K., Dietz, P. (2019). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years - Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance Summaries* (Washington, D.C.: 2002), 68(2), 1–19. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6802a1>

Zeidan, J., Fonbonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M.S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., Eisabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*. First published: 03 March 2022. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>

Zheng, L., Grove, R., Eapen, V. (2019). Spectrum or subtypes? A latent profile analysis of restricted and repetitive behaviours in autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 57, 46–54



## ANEXOS

---

