

# Actualización Trastorno de Espectro Autista y Epilepsia

Josefina de la Jara-Matte<sup>1,2</sup>, Perla David-Gálvez<sup>1,2</sup>, María del Carmen Aguilera<sup>3,4</sup>, Claudio Hahn<sup>3,4</sup>

## ABSTRACT

*Autistic spectrum disorder (ASD) is a set of complex neurodevelopmental disorders, with a multifactorial etiology and a clinical diagnosis. In more than 70% of cases, it is associated to comorbidities, being epilepsy one of the most frequent. This disorder has undergone changes in its diagnostic criteria throughout history; meanwhile its prevalence has been increasing. There are many studies that have tried to clarify the relationship between autism and epilepsy, mentioning a coexistence between 16 and 44%, and being more frequent if there is associated intellectual disability, in female patients and if there is a history of developmental milestone regression. This is consistent with the lower incidence that exists in patients with Asperger's syndrome, who are currently classified as ASD but do not have a cognitive deficit. The patients with ASD have a higher predisposition to present abnormalities in EEG, even though they do not have epilepsy. As the epileptic syndromes show us, there exists an etiology in common rather than a causal relationship between these two pathologies. Progress has been made in molecular discoveries, but there is still left to be explored in this aspect. It is due to the close relationship between ASD and epilepsy that it becomes necessary to update in its evidence.*

**Keywords:** ASD, Epilepsy, Asperger syndrome

1. Clínica Dávila.

2. Universidad de Los Andes

3. Fundación Hahn

4. Centro Leo Kanner

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 1-11-2017. Aceptado: 21-11-2017.

## RESUMEN

El trastorno de espectro autista (TEA) es un conjunto de complejas alteraciones del neurodesarrollo, cuya etiología es multifactorial y su diagnóstico clínico. En más del 70% de los casos se asocia a comorbilidades, siendo una de las más frecuentes la epilepsia. Este trastorno ha sufrido cambios en sus criterios diagnósticos a lo largo de la historia, a la vez que su prevalencia ha ido en aumento. Son muchos los estudios que han intentado esclarecer la relación entre autismo y epilepsia, se habla de una coexistencia de entre un 16 y 44%, siendo más frecuente si existe discapacidad intelectual asociada, en pacientes mujeres y si es que se presenta historia de regresión en el desarrollo. Esto se condice con la menor incidencia de epilepsia en pacientes con síndrome de Asperger, quienes actualmente se clasifican dentro del TEA pero no presentan déficit cognitivo. Los pacientes con TEA tendrían una mayor disposición a presentar anomalías en el EEG, aunque no necesariamente presenten epilepsia. Como lo ejemplifican los síndromes epilépticos, existe más bien una asociación etiológica que causal entre estas dos patologías. Es en esta línea que se ha ido avanzando en los descubrimientos moleculares, pero aún falta por explorar en este aspecto. Es debido a la estrecha relación de estas dos enfermedades que se hace necesaria la actualización en su evidencia.

**Palabras clave:** TEA, Epilepsia, Síndrome de Asperger.

## INTRODUCCIÓN

El trastorno de espectro autista (TEA) es un

conjunto de complejas alteraciones del neurodesarrollo. Su etiología es multifactorial con interacción de factores genéticos y ambientales. El diagnóstico es clínico y se caracteriza por tener una presentación muy heterogénea, y en más de 70% de los casos asociado a comorbilidades. Fue por primera vez descrito en 1943, y desde entonces ha presentado cambios en su definición y criterios diagnósticos, llegando al diagnóstico actual bajo los criterios clínicos del DSM V. Su prevalencia ha ido en aumento llegando a un 1% de la población y siendo más frecuente en el sexo masculino.<sup>1</sup>

El síndrome de Asperger, que anteriormente formaba parte de los trastornos generalizados del desarrollo como una entidad aparte del autismo, desapareció del último manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM V, y fue incluido dentro del trastorno del espectro autista. Según el DSM IV el síndrome de Asperger se caracteriza por: la presencia de alteración cualitativa de la interacción social, patrones de comportamiento, interés y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados, deterioro clínicamente significativo en el área social, laboral y otras importantes en la actividad del individuo, sin retraso del lenguaje clínicamente significativo, ni retraso del desarrollo cognoscitivo ni de habilidades de autoayuda propias de la edad, comportamiento adaptativo y curiosidad acerca del ambiente durante la infancia.<sup>2</sup>

En cuanto al trastorno del espectro autista éste se diagnostica en el DSM V bajo la presencia de deficiencias persistentes en la comunicación e interacción social en diversos contextos y patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, los cuales se manifiestan en las primeras fases del desarrollo y causan un deterioro clínicamente significativo. Bajo el trastorno del espectro autista se incluye a los pacientes con un diagnóstico bien establecido según el DSM IV de trastorno autista, enfermedad de Asperger o trastorno

generalizado del desarrollo no especificado de otro modo.<sup>3</sup>

Son muchos los estudios que han intentado esclarecer la relación que existe entre autismo y epilepsia, pero la verdad es que no se ha podido determinar una prevalencia ni causalidad exacta. Se habla de una prevalencia de entre un 16% y 44%, y se ha visto que es tres veces más frecuente en los pacientes con discapacidad intelectual asociada. Además, sería más prevalente en mujeres autistas, a mayor edad, con historia de regresión en el desarrollo, y pocas habilidades en el lenguaje.<sup>4,5</sup>

Aunque el TEA se manifiesta de manera permanente a lo largo de la vida, la manera en que afecta la calidad de vida de estos niños depende mayoritariamente de otros factores como su capacidad cognitiva, su nivel de comunicación, su red de apoyo, y en algunos casos los medicamentos recibidos, como por ejemplo el correcto manejo farmacológico del TDAH en caso de encontrarse asociado. Los síntomas autistas que se ven en síndromes epilépticos incluso pueden disminuir si se obtiene un buen control de las crisis epilépticas. El problema es que muchas veces este tratamiento se ve retrasado, debido a que en pacientes con autismo moderado o severo realizar el diagnóstico es difícil, así como implementar un tratamiento farmacológico.<sup>6</sup>

Es debido a los cambios en los criterios diagnósticos de esta enfermedad, y su alta y fluctuante comorbilidad con epilepsia, que se hace necesario analizar constantemente la relación existente entre ambas.

## EPIDEMIOLOGÍA EN TEA Y EPILEPSIA

La comorbilidad del sistema nervioso central (SNC) más conocida en el autismo es la epilepsia. Las diferencias reportadas en su prevalencia se pueden deber a la heterogeneidad de las muestras en diferentes aspectos como el

subtipo de TEA, edad, género, coeficiente intelectual y comorbilidad con autismo sindromático como en el caso de la tubero esclerosis. El concepto de autismo sindromático o complejo hace alusión a los pacientes que además de presentar autismo tienen dismorfias, microcefalia u otro síndrome del neurodesarrollo, mientras que el concepto de autismo puro o primario o esencial hace alusión a los que sólo presentan autismo, independiente de su CI. Los pacientes con autismo complejo presentan más riesgo de convulsiones y se asocia a una mayor relación M:H, menor CI, EEG anormales, más anomalías cerebrales en la RNM y menor recurrencia en hermanos y familiares. Según esta definición la presencia de epilepsia se debería considerar como un autismo complejo, requiriendo de evaluación y tratamiento multidisciplinario.

Al analizarlo desde el punto de vista de la epilepsia, solo la complicada se relacionaría a TEA, que se define como epilepsia más una o más comorbilidades entre alteraciones severas en el aprendizaje, parálisis cerebral, deformidades en extremidades, debilidad muscular, labio palatino, deformidad de los pies, dificultades con la coordinación o problemas en el lenguaje. Más de un tercio de los pacientes con epilepsia tienen riesgo de presentar TEA durante su vida, y este riesgo podría aumentar en niños que presentan convulsiones tempranamente. El identificar a los pacientes con TEA y epilepsia como un subgrupo de los primeros, podría ayudar a encontrar nuevos candidatos genéticos asociados con el autismo. En un estudio retrospectivo más de la mitad de los pacientes recibió primero el diagnóstico de epilepsia y luego el de TEA. El diagnóstico tardío de TEA en estos casos se podría deber a que la epilepsia se manifiesta antes, y porque los pacientes con TEA menos severo y sin DI se diagnostican tardíamente.<sup>7,8,9</sup>

Existen dos peaks en cuanto al inicio de la epilepsia en pacientes con TEA, en la infancia temprana en el caso del autismo sintomático y

en la adolescencia en el caso de la idiopática.<sup>10</sup> En cuanto al género, se ha visto que es más prevalente en mujeres autistas que en hombres, pero no en todos los casos esta diferencia ha sido estadísticamente significativa. Por ejemplo, en un estudio danés dentro de las mujeres con síndrome de Asperger un 5.1% presentó epilepsia, y un 3.7% de los hombres, lo que no fue estadísticamente significativo.<sup>11</sup> Similares resultados se presentaron en otro estudio donde un 30.3% de las mujeres recibió el diagnóstico de epilepsia versus un 22.4% de los hombres.<sup>8</sup>

En un meta análisis al ajustar la prevalencia según sexo, ésta fue de un 34.5% en la población femenina versus un 18.5% en la masculina. La relación H:M de autismo y epilepsia fue de 2:1, mientras que la relación H:M de autismo sin epilepsia fue de 3.5:1. Por lo tanto, el riesgo es mayor en mujeres autistas, esto se puede deber a que se ha visto que las mujeres autistas presentan un mayor DI que los hombres, y como a más déficit más epilepsia, disminuiría la razón de H:M en la población con epilepsia asociada.<sup>7</sup>

En un estudio retrospectivo de una base de datos de pacientes con epilepsia, se analizó el riesgo de presentar TEA en ellos y en sus familiares, y se vio que ellos tenían 10 veces más riesgo de presentarlo así como existía un mayor riesgo en sus hermanos y descendientes. El riesgo en los descendientes de mujeres epilépticas era de un 1.91 y en el caso de hombres epilépticos de un 1.38.<sup>12</sup>

Los pacientes con TEA tienen un riesgo de mortalidad de 1.9 a 5.6 veces más que la población general, con un promedio de 2.8 entre los estudios. La epilepsia como patología por sí sola aumenta el riesgo de mortalidad en la población general, más aún si se asocia a DI y/o convulsiones recurrentes. Las causas de muerte se deben en un 7 a 30% a epilepsia, pero la mayoría son heterogéneas y similares a las que se observan en la población general. Es por esto que es importante enfatizar en la promo-

ción de salud y en el diagnóstico oportuno de comorbilidades en pacientes TEA.<sup>13</sup>

## RELACIÓN CON EL DÉFICIT COGNITIVO

Entre los múltiples estudios cuyo objetivo ha sido establecer una relación entre autismo y epilepsia, un punto en común es el análisis del coeficiente intelectual. En un estudio retrospectivo, donde se hizo un seguimiento de 130 pacientes diagnosticados bajo el criterio DSM IV de trastorno autista o autismo atípico por 10 años, se vió que un 25% de los pacientes desarrolló epilepsia. Los que lo hicieron presentaban menor nivel cognitivo, menos habilidades sociales, y mayor frecuencia de tratamiento con psicotrópicos. Un 56% de los pacientes autistas con un déficit intelectual severo presentaron epilepsia.<sup>10</sup>

Por su parte, Amiet et al hizo un metanálisis donde concluyó que un 21.5% de los pacientes con autismo y CI <70 tenían epilepsia, y un 8% de los con CI >69, por lo tanto mientras más bajo el CI más prevalente fue la epilepsia en su muestra.<sup>7</sup>

En otro grupo de estudio si observamos la relación con el coeficiente intelectual según tres grupos, CI <50, 50-69 y > 69, obtenemos que la prevalencia de epilepsia fue de 34%, 26.7% y 8.8% respectivamente. Lo que muestra una diferencia estadísticamente significativa entre grupo con un CI mayor a 69 y el menor a 50.<sup>8</sup> Entre más bajo el CI más prevalente es la epilepsia, aun así, en el grupo con TEA y CI >69 la prevalencia sigue siendo mayor que en la población general, lo que nos indica que el CI no es el único factor que influye.<sup>8</sup> Esto se podría explicar por la etiología heterogénea del TEA, en donde se encuentran involucrados diferentes procesos biológicos y genéticos, que llevan a desarrollar subgrupos con mayor o menor riesgo de epilepsia, independiente del DI asociado.<sup>13</sup>

## TIPO DE EPILEPSIA EN TEA

No se ha podido definir cuál es el tipo de crisis más común, ya que los resultados difieren entre estudios, pero sí está claro que serían crisis de peor manejo y de difícil remisión. En un estudio retrospectivo se encontraron dos tipos de convulsiones, crisis parciales secundariamente generalizadas y crisis tipo tónico clónica generalizada, siendo en un 61% de los casos crisis parciales. También se observó que no hubo hallazgos estadísticamente significativos en cuanto a las convulsiones febriles como factor de riesgo, pero que éstas sí son más frecuentes que en la población general, con una prevalencia del 14%. En cuanto a la evolución, en sólo 4 pacientes la epilepsia remitió y en un 73% ésta siguió activa durante el seguimiento, lo que nos habla de una epilepsia difícil de controlar a pesar del tratamiento adecuado. No se encontró ningún factor de riesgo para desarrollar epilepsia excepto por las anomalías encontradas en el EEG.<sup>10</sup>

En un estudio que analizó a pacientes con Síndrome de Asperger el tipo de epilepsia no especificado fue el más común, siendo más frecuente que la epilepsia parcial compleja, la generalizada y que la parcial.<sup>11</sup>

Por su parte, K. S. Shubrata, observó que el tipo de crisis epiléptica más frecuente en su población de estudio fueron las crisis tónico clónicas generalizadas, y que un 60% tuvo un solo tipo de crisis. Además, las crisis se encontraban sin un control adecuado en un 56% de los pacientes y más de la mitad se encontraba bajo politerapia y usando nuevas drogas anti-epilépticas. Se observaron más problemas de conducta al iniciar una droga anti-epiléptica.<sup>14</sup>

## HALLAZGOS EN EL EEG

Se ha visto que en un 73% de los pacientes con TEA que posteriormente se les diagnostica

epilepsia hay algún tipo de anormalidad electroencefalográfica previamente, mientras que un 21% de los no epilépticos presentan descargas en el EEG.<sup>9</sup> Un 10% de los pacientes con autismo presentan un patrón paroxístico en el EEG o status epiléptico durante el sueño y existe más actividad epileptiforme en los pacientes con historia de regresión en los hitos del desarrollo y epilepsia (36%).<sup>14, 15</sup>

En un estudio retrospectivo de los EEG de 35 niños con autismo, 3 con asperger y 18 con TGD no especificado, se diagnosticó epilepsia en un 28.6% de los casos y dentro de los EEG anormales, el 29% mostró actividad epiléptica generalizada y un 59% actividad epileptiforme anormal focal. Dentro del grupo autista un 40% tenía epilepsia, sintomática en la mayoría de los casos. En el 40% de los pacientes la razón para pedir EEG fue el presentar el diagnóstico de autismo y en el 60% el presentar síntomas sugerentes de epilepsia, como convulsiones. Ninguno de los tres pacientes con Asperger tuvo anormalidades en el EEG, y tampoco se les diagnosticó epilepsia. Se les refirió en un caso por rutina, otro por episodios de desviación de la mirada y el otro por historia de convulsiones febriles.<sup>15</sup>

Existe además una mayor incidencia de actividad epileptiforme en el EEG de niños con TEA, en estudios se ha reportado en hasta un 60% de los pacientes descarga tipo punta onda interictal versus un 5% en niños sanos, y la mayoría de ellos no presentan historia de epilepsia.<sup>5</sup>

Un monitoreo electroencefalográfico de 24 horas, o durante el sueño, al momento en que cualquier signo de regresión se manifieste valdría la pena. Aunque este estudio identifique solamente a un pequeño número de pacientes con epilepsia o descargas epilépticas, al menos en este grupo se podría realizar un tratamiento temprano y efectivo que podría evitar mayor regresión en el desarrollo.<sup>16</sup>

## EPILEPSIA Y SUBGRUPOS DE TEA

En un estudio retrospectivo realizado en Dinamarca en donde se hizo un seguimiento de 15 años, se realizaron 4180 diagnósticos de síndrome de Asperger, y en el 3.9% de estos también de epilepsia. Este porcentaje es mayor que la prevalencia en la población general de Dinamarca (2%).<sup>11</sup>

En otro estudio se compararon 25 pacientes con diagnóstico de autismo y epilepsia con 25 pacientes con sólo el diagnóstico de autismo según el DSM IV. Al desglosarlo según subtipo en el grupo con epilepsia, un 64% tenía un trastorno generalizado del desarrollo, un 24% no especificado y un 12% asperger.<sup>14</sup>

La prevalencia en Dinamarca de epilepsia en pacientes del espectro autista según subgrupo es de 24.6% en autistas, 3.9% en asperger y de 22.5% en autismo no especificado. Por su parte, en un estudio realizado en la población finlandesa con TEA, se presentó déficit intelectual en 12.7% de todos los TEA, en donde un 28.8% eran autistas, 1.3% asperger y 13.8% TGD no especificado. Un 54.2% recibió el diagnóstico de epilepsia antes que de TEA, un 43.6% un diagnóstico de TEA antes que de epilepsia y un 2.2% los dos diagnósticos al mismo tiempo. El TEA se asoció a epilepsia independiente al subgrupo, pero ésta fue más fuerte en el grupo autista y en el TGD no especificado. El asperger no se asoció a síndrome epiléptico en cambio los otros dos subgrupos sí.<sup>9</sup>

En el año 2004 se realizó un estudio descriptivo de 100 pacientes con diagnóstico de síndrome de Asperger según los criterios del DSM IV. Respecto a la epilepsia, se vio que 7 tenían familiares con epilepsia y que 33 tenía una condición comórbida siendo epilepsia en 4 de ellos. Fue más frecuente la asociación con TICS en 16 casos. Se realizó EEG en 56 de los 100 pacientes, donde un 36% presentó

anormalidades y 13% tenía descargas epilépticas propiamente tales. En cuanto a su CI, el promedio fue de 101 puntos, las áreas con peor desempeño fueron la codificación de dígitos, la retención de dígitos, montaje de objetos, aritmética y modificación de imágenes.<sup>17</sup>

## BASES ETIOLÓGICAS EN COMÚN

Por la asociación que existe entre las dos patologías se ha planteado que existe una etiopatogenia en común más que una relación causal. Casanova et al sugirió que la alteración en la organización interna de minicolumnas en la corteza en pacientes con TEA se puede asociar a un defecto en la inhibición de ciertos circuitos a ese nivel. El defecto en estas fibras de tipo GABAérgico se relacionaría con la alta tasa de epilepsia. También es cierto que en el caso del autismo secundario, como por ejemplo la esclerosis tuberosa, comparten una causa genética o del neurodesarrollo en común. Por otro lado, la epilepsia por si sola podría inducir el desarrollo de síntomas autistas, ya que cuando los focos epilépticos se localizan en un área crítica del cerebro, frecuentemente frontotemporal, puede mejorar la regresión ocurrida en pacientes TEA al iniciar fármacos antiepilépticos o realizar cirugía. Por otro lado, la relación incidental entre TEA y epilepsia tampoco se puede descartar ya que hay que considerar la alta prevalencia de epilepsia en la población general.<sup>7</sup>

En cuanto a los estudios genéticos se han encontrado bases en común. Cuatro mecanismos biológicos importantes en el desarrollo neuronal se encuentran involucrados por compromiso genético heterogéneo, éstos serían la regulación en la transcripción (FOXP1, MECP2, y MEF2C), crecimiento celular (PTEN, TSC1, y TSC2), conductos sinápticos (SCN2A), y estructura sináptica (CASK, CDKL5, FMR1, y SHANK3). Estas alteraciones se pueden deber a mutaciones en genes puntuales o variaciones en el número de copias genéticas. Dentro de los síndromes genéticos que podrían explicar tanto el autismo como la epilepsia tenemos la du-

plicación del cromosoma materno 15q11q13, el Síndrome de Down, el X Frágil, Tuberoesclerosis, Síndrome de Angelman, Síndrome de Dravet, entre otros. La duplicación del cromosoma materno 15q11q13 es la alteración cromosómica más frecuentemente detectada en TEA, se asocia a espasmos infantiles y se podría deber a que esta región cromosómica codifica para subunidades de receptores GABA que se verían alteradas, dejando así de ejercer su función inhibitoria. Por otro lado se sabe que un 5-9% de los pacientes con Síndrome de Down tienen TEA, los cuales presentan un mayor déficit intelectual así como trastornos del lenguaje y de conducta. La prevalencia de epilepsia en este síndrome es de un 8-13%. Por su parte existen síndromes epilépticos que actuarían como factor de riesgo para que el paciente presente autismo durante su desarrollo, como los espasmos infantiles y el síndrome de Lennox-Gastaut.<sup>4</sup>

El síndrome de Rett exhibe un alto nivel de concurrencia con la epilepsia, la que aparece en algún momento de su evolución hasta en el 90% de los casos. Los fenotipos conocidos como variantes o "Rett-like" reúnen a un subgrupo de estos pacientes en los que la epilepsia es un componente fundamental, asociado a la aparición de regresión psicomotora dentro de los primeros 6 meses de vida y el desarrollo paralelo de encefalopatía epiléptica, junto a elementos autistas. Este conjunto no se asocia a alteraciones en MeCP2, si no que presentan mutaciones en el gen CDKL5. Sin embargo se han descrito otros genes capaces de expresar este fenotipo, incluyendo SCN8A y STXBP1, como fue descrito en una paciente con crisis de inicio neonatal y fenotipo Rett like, en quien el estudio genético dirigido permitió la identificación de una mutación patogénica en el gen STXBP1.<sup>18</sup>

Los avances en los estudios genéticos han permitido acercarse a la asociación etiológica, pudiendo reconocer que existen mecanismos biológicos en común claramente involucrados,

pero aún hacen falta estudios con un mayor número de pacientes que lleven a conclusiones más uniformes.<sup>4</sup>

## CONCLUSIONES

Es evidente que la relación que existe entre trastorno de espectro autista y epilepsia es estrecha. Como se ha demostrado en diversos estudios, esta asociación aumenta al empeorar el déficit cognitivo, en pacientes mujeres y en autismo secundario, es decir, cuando hay otra condición del SNC asociada.

Respecto a los subgrupos de TEA, la prevalencia sería menor en los pacientes con síndrome de Asperger, probablemente debido a su mayor coeficiente intelectual y menor prevalencia en mujeres.

Es importante conocer esta relación no solo por su prevalencia, sino que por sus características propias. En pacientes autistas el diagnóstico y manejo de epilepsia es más difícil, ya que existe una menor tasa de remisión de crisis, es más complejo incorporar un tratamiento farmacológico debido al carácter estructurado de los pacientes, y por otra parte, cuando el déficit intelectual es moderado a severo, es difícil obtener una buena historia clínica. Se ha visto que en los pacientes que se mantiene un buen control de crisis los síntomas autistas mejoran así como los problemas de conducta.

Los pacientes TEA presentan más alteraciones en el EEG, así la evidencia es lo suficientemente clara como para recomendar la realización de EEG de rutina y estudio de sueño prolongado,

El futuro está enfocado en los estudios genéticos, ya se han encontrado bases en común, y el hecho que la asociación sea más frecuente en síndromes epilépticos y genéticos, como el síndrome de Down o de Rett, inspira la necesidad de dirigir la investigación a esta área.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De la Jara J, David P. Actualización trastorno de espectro autista. *Revista Chilena de Epilepsia*. Año 17, N° 2, Agosto 2017. Página 19-28.
2. DSM IV – TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona. Editorial Masson. 1995.
3. DSM V - Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Madrid. Editorial Panamericana. 2014.
4. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav*. junio de 2015;47:191-201.
5. Buckley AW, Holmes GL. Epilepsy and Autism. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 4 de enero de 2016;6(4):a022749.
6. Besag FMC. Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 1 de junio de 2015;47:143-6.
7. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in Autism is Associated with Intellectual Disability and Gender: Evidence from a Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*. 1 de octubre de 2008;64(7):577-82.
8. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. A longitudinal study of epilepsy and other central nervous system diseases in individuals with and without a history of infantile autism. *Brain and Development*. 1 de mayo de 2011;33(5):361-6.
9. Jokiranta, E., Sourander, A., Suominen, A. et al. *J Autism Dev Disord* (2014) 44: 2547. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2126-6>
10. Hara H. Autism and epilepsy: A retrospective follow-up study. *Brain and Development*. 1 de septiembre de 2007;29(8):486-90.
11. Mouridsen, S.E., Rich, B. & Isager, T. *J Autism Dev Disord* (2013) 43: 1308. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1675-9>.

12. Sundelin HEK, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Hultman CM, Tomson T, et al. Autism and epilepsy. *Neurology*. 12 de julio de 2016;87(2):192-7.
13. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams K. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder – epilepsy and mortality. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1 de abril de 2012;54(4):306-12.
14. K. S. Shubrata, S. Sinha, S. P. Seshadri, S. Girimaji, D. K. Subbakrishna, S. Srinath. Childhood Autism Spectrum Disorders With and Without Epilepsy: Clinical Implications. *J Child Neurol*. 1 de marzo de 2015;30(4):476-82.
15. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav*. 1 de diciembre de 2005;7(4):652-6.
16. Besag F, Gobbi G, Aldenkamp A, Caplan R, Dunn DW, Sillanpää M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Behavioural and psychiatric disorders associated with childhood epilepsy syndromes. *Epileptic Disord*. 16 de mayo de 2016.
17. Cederlund M, Gillberg C. One hundred males with Asperger syndrome: a clinical study of background and associated factors. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1 de octubre de 2004;46(10):652-60.
18. Moya J, Montiel J, Ríos-Pohl L. Encefalopatía Epiléptica de inicio temprano asociada a fenotipo Rett like en mutación del gen STXBP1: a propósito de un caso. *Revista Chilena de Epilepsia*. Año 17, N° 2, Agosto 2017. Página 36-45.