

# Deterioro Cognitivo y Demencias en Adultos con Trastorno del Espectro Autista

## *Cognitive Impairment and Dementia in Adults with Autism Spectrum Disorder*

David Toloza Ramírez,<sup>1,2</sup> Carolina Iturra Pedreros,<sup>3,4</sup> Grisol Iturra Pedreros<sup>3,4</sup>

### Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) clásicamente ha sido estudiado en población infantil, no obstante, en la actualidad 1/68 adultos vive con este trastorno del neurodesarrollo. Las personas con TEA en edad adulta manifiestan síntomas sugerentes de deterioro cognitivo, los cuales comprometen rápidamente diversas funciones cognitivas. El deterioro cognitivo y las alteraciones conductuales favorecen- en personas con TEA- el desarrollo de procesos neurodegenerativos como la demencia Fronto-temporal (DFT) y la demencia tipo Alzheimer (EA), lo cual afecta las actividades de la vida diaria (AVD). El objetivo de esta revisión es investigar la progresión del TEA hacia estados de deterioro cognitivo y cuadros demenciales en edad adulta. Nuestra metodología incluyó análisis cualitativos de investigaciones realizadas desde el año 2000 al 2020 exclusivamente en idioma inglés. Los resultados demuestran que los adultos con TEA desarrollan deterioro cognitivo y demencias precozmente en relación a la población general, afectando principalmente importantes funciones cognitivas como la memoria y la función ejecutiva. En conclusión, la discapacidad intelectual de grado moderado a profundo, así como las reducciones en la sustancia blanca del cerebro, parecen ser uno de los precursores para el desarrollo de deterioro cognitivo y procesos demenciales en adultos con TEA.

**Palabras clave:** Trastorno del Espectro Autista, Adultez, Discapacidad Intelectual, Deterioro Cognitivo, Demencias.

### Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) has been studied mainly in children. However, currently, 1/68 adults live with this neurodevelopmental disorder. ASD in adulthood shows suggestive symptoms of cognitive impairment, quickly compromising various cognitive functions. Cognitive impairment and behavioral disorders help to develop neurodegenerative diseases such as Frontotemporal dementia (FTD) and Alzheimer's Disease (AD) in people with ASD during adulthood, which affects activities of daily living (ADL). The objective of this systematic review is to investigate the progression of ASD to cognitive impairment and dementia in adulthood. The methodology included the qualitative analysis of studies published in the years 2000 and 2020, exclusively in English. Results reveal that adults with ASD develop early cognitive impairment and dementia according to the general population, mainly affecting cognitive functions such as memory and executive functions. In conclusion, moderate to a profound degree of intellectual disability, as well as reductions in white matter, seems to be precursors for the development of cognitive impairment and dementia in adults with ASD.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder, Adulthood, Intellectual Disability, Cognitive Dysfunction, Dementia.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 2, 2020

### Introducción

Los trastornos del neurodesarrollo son un grupo heterogéneo de cuadros clínicos que se caracterizan por considerar las dificultades que presentan las personas desde el nacimiento o gestación, y cuyas causas generalmente son atribuidas a daño neurológico.<sup>1</sup> En consideración, el Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que tiene un impacto directo

en las habilidades sociales de los individuos, generando comportamientos repetitivos, dificultades en el lenguaje e incluso dificultades en la capacidad de comunicación verbal y no verbal, cuyo rango de afección puede variar desde un grado moderado a severo.<sup>2,3</sup> El diagnóstico de TEA tiende a realizarse entre los 2 y 3 años de edad cronológica y se establece que su prevalencia a nivel mundial es de 1/150 niños.<sup>3,4</sup> No obstante, pese a que el TEA ha

<sup>1</sup>MSc in Neuroscience.

<sup>2</sup>Escuela de Fonoaudiología, Facultad de Ciencias de la Rehabilitación, Universidad Nacional Andrés Bello, Santiago, Chile.

<sup>3</sup>MSc in Neurorehabilitation

<sup>4</sup>Universidad Andrés Bello, Concepción, Chile.

Correspondencia:

David Toloza Ramírez

Avenida Vicuña Mackenna, 58, Providencia, Santiago, Chile.

Tel.: +569 57892900

Correo: david.toloza@me.com

sido estudiado medularmente en población infantil, estudios recientes sugieren un incremento de este trastorno en población adulta, estimando una prevalencia de 1/68 adultos con TEA. Por tanto, en relación a este incremento en población adulta, se han enfocado las nuevas investigaciones hacia una comprensión integral del TEA y sus implicancias a lo largo del ciclo vital.<sup>5</sup>

Se establece que el diagnóstico de TEA es medularmente clínico y debe ser realizado por profesionales de salud capacitados. El proceso diagnóstico considera la edad de desarrollo del sujeto en relación a variables como el comportamiento, la comunicación, el autocuidado y las habilidades sociales.<sup>6-8</sup> Si bien el proceso de evaluación y diagnóstico es clínico, las familias juegan un rol fundamental durante el proceso detectando la aparición de signos clínicos alrededor de los 18 meses de edad. En este marco, los profesionales reportan que la edad donde se concentran la mayor cantidad de diagnósticos de TEA se encuentra entre los 24 y 36 meses de edad cronológica.<sup>9</sup>

Los trastornos del neurodesarrollo tienden a comorbidar con otros trastornos, los cuales repercuten en la severidad del cuadro. Así, se establece que el TEA puede presentar comorbilidad con trastorno de déficit atencional con/sin hiperactividad, trastorno de ansiedad, depresión y trastornos sensoriales.<sup>10-13</sup> No obstante, otro aspecto relevante es la comorbilidad descrita de discapacidad intelectual (DI) y TEA, cuya prevalencia según diversas investigaciones se establece puede llegar a estar presente hasta en el 40% de los casos clínicamente diagnosticados.<sup>14,15</sup>

La DI comprende un funcionamiento intelectual limitado para la edad cronológica de los sujetos, lo cual involucra problemas en las habilidades mentales (p.e., aprendizaje y razonamiento) y en las funciones adaptativas, repercutiendo de esta manera en la independencia en las actividades de la vida diaria (AVD).<sup>16</sup>

Hemos evidenciado que el TEA presenta comorbilidad con DI, la cual puede variar sus grados de severidad de leve a profunda, por lo cual muchas personas con TEA pueden requerir algún tipo de apoyo de por vida, limitando así su autonomía en las actividades diarias.<sup>17</sup> Diversos autores concuerdan con este postulado, destacando que muchos adultos con TEA no viven de forma independiente y las relaciones que establecen con otras personas son escasas, lo cual repercute en términos de autovalencia y calidad de vida.<sup>18,19</sup>

Considerando la sintomatología clásica del TEA, diversos estudios han investigado sobre las conductas estereotipadas y repetitivas en sujetos clínicamente diagnosticados. Así, de Vaan et al. (2018)<sup>20</sup> en un estudio cuyo objetivo fue determinar la relación entre estas conductas en pacientes con TEA cuya patología concommitaba con DI y trastornos sensoriales, concluyeron que éstas tienden a exacerbarse cuando el TEA cursa con DI. Estos hallazgos están en línea con estudios previos donde de igual forma

analizando sujetos con y sin TEA, se determinó que la DI es un trastorno que contribuye a aumentar considerablemente estas conductas disruptivas, propiciando de este modo las autoagresiones, especialmente por medio de golpes de cabeza.<sup>21-23</sup>

La pérdida de la independencia en las AVD es una característica común en personas que cursan con demencia. Existe evidencia de personas con DI, que tienden a desarrollar demencia tipo Alzheimer (EA) después de los 40 años producto de cambios en la proteína beta amiloide.<sup>24</sup> En este sentido, en un estudio transversal cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de personas con DI y demencias, se determinó que los sujetos con DI tienen a desarrollar de manera precoz deterioro cognitivo y demencia en relación a la población general. En cuanto a los datos epidemiológicos aportados, se concluyó que la prevalencia de demencia en pacientes con DI, cuyas edades fluctuaban entre 75 y 84 años de edad, es de alrededor del 8.3% versus una mayor prevalencia en sujetos entre 65 y 74 años de edad, donde la demencia se expresó en el 13.9% de la población analizada.<sup>25</sup>

Se establece que los sujetos con DI a medida que avanzan en edad, requieren de mayores cuidados, y con ello aumenta la dependencia en las AVD, tal como ocurre en la población con demencias. La sintomatología tanto conductual como neuropsicológica en las demencias presentan similitudes con la expresada en sujetos con TEA, dentro de las cuales destacan los síntomas de ansiedad, depresión, compromiso de las funciones ejecutivas y dificultades en la esfera de la comunicación.<sup>26,27</sup> Por consiguiente, se postula que la población con TEA que presenta comorbilidad con DI y que desarrollan demencias, se caracterizan por trastornos del comportamiento, los cuales sumados al compromiso en las funciones cognitivas demanda en su círculo familiar una constante atención y cuidado.<sup>28</sup>

Diversos estudios han reportado que existen similitudes anatómicas y conductuales en pacientes con demencia frontotemporal y TEA, ya que la afección principal en ambos cuadros implica un adelgazamiento y disminución del volumen cortical a nivel de los lobos frontal y temporal, lo cual repercute significativamente sobre las habilidades sociales y comunicativas de los pacientes. Estas asociaciones también se han realizado con EA, donde los sujetos con TEA de gran severidad presentaron niveles elevados de proteína beta amiloide, la cual está asociada a la enfermedad de Alzheimer y su posterior progresión a demencia.<sup>28-33</sup>

La evidencia actual se enfoca en un mayor entendimiento del TEA desde una perspectiva infantil, siendo los estudios disponibles en población adulta con TEA y su progreso a la etapa del envejecimiento, muy limitados. En consecuencia, no se ha profundizado en mayores estudios neuropsicológicos y de neuroimagen que permitan comprender y objetivar los cambios cognitivos que se

producen en la edad adulta, especialmente cuando existe comorbilidad con DI.

En otro aspecto, las investigaciones orientan a un clave compromiso en el funcionamiento cognitivo y conductual, sin embargo, no se ha profundizado mayormente en las similitudes entre cuadros de deterioro cognitivo y demencias. La carencia de estudios longitudinales sin duda es un factor importante que limita el comprender en profundidad estos cambios cognitivos, que tal parece, se manifiestan de manera precoz en relación a la población general. Así, nuestro estudio pretende promover el interés de los investigadores sobre estos aspectos con el fin de mejorar no sólo los procesos diagnósticos, sino que también, el abordaje en este grupo de la población de rápido crecimiento.

Por lo tanto, nuestro estudio tiene como objetivo explorar evidencia relevante sobre el TEA y el desarrollo a cuadros de deterioro cognitivo y demencias. En consideración, nuestra hipótesis es que la población con TEA progresa a estados de deterioro cognitivo y demencias producto de la DI.

### Método

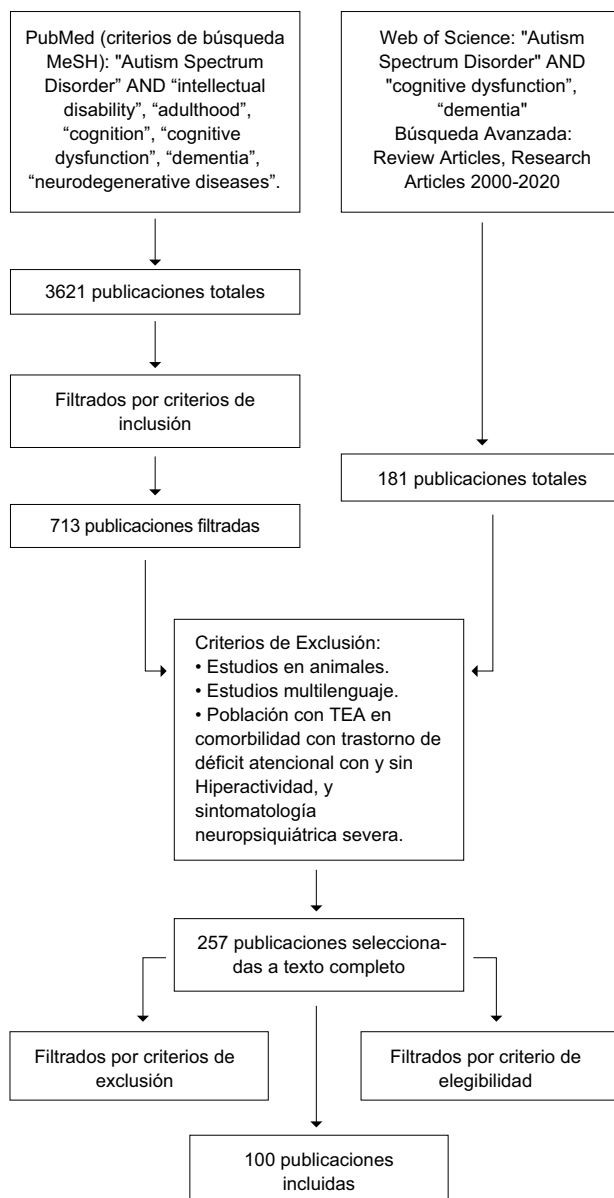
La investigación se llevó a cabo por medio de una revisión sistemática de literatura, analizando de forma cualitativa los artículos obtenidos de las bases de datos PubMed y Web of Science. La búsqueda de información consideró los términos MeSH en inglés: [autism spectrum disorder] en combinación con [intellectual disability], [adulthood], [cognition], [cognitive dysfunction], [dementia], [neurodegenerative diseases].

Los estudios incluidos debían cumplir con los siguientes criterios: a) artículos originales y revisiones en idioma inglés (excepto dos artículos en español) desde el año 2000 al 2020, incluyendo datos aportados por Rossor et al. (1984); b) población infantil y adulta con diagnóstico de TEA en comorbilidad con DI de grado moderado a profundo; c) adultos con TEA que presentaba sintomatología sugerente de deterioro cognitivo y demencias. En contraste, fueron excluidos de nuestra revisión a) estudios en animales, b) estudios multilinguaje, c) sujetos con TEA en comorbilidad con trastorno de déficit atencional con y sin hiperactividad, y sintomatología neuropsiquiátrica severa. La búsqueda bibliográfica enfocada en los criterios mencionados y en el objetivo de esta revisión, dio como resultado la inclusión de 100 artículos finales.

### Resultados y Discusión

La metodología de búsqueda para el análisis cualitativo de los artículos finales incluidos en nuestro estudio se grafica en la Figura 1. Se obtuvieron inicialmente un total de 3.802 artículos en ambas bases de datos según los criterios de búsquedas utilizados en cada una. Tras aplicar filtros indicados en los criterios de inclusión se redujo el número de artículos a 713 para analizar. Finalmente,

**Figura 1.** Método de búsqueda, identificación, selección e inclusión de artículos.



según los criterios de exclusión y de elegibilidad según interés de cada artículo, se analizaron 257 publicaciones a texto completo, de los cuales por relevancia y aporte científico se incluyeron 100 artículos en el presente estudio.

### Implicancias de la DI en el TEA.

Durante los últimos 20 años se ha estudiado en profundidad el TEA en población infantil y sus comorbilidades, no obstante, el conocimiento de éstas en los adultos con TEA es limitada.<sup>34</sup> En consideración, un estudio realizado en Estados Unidos en población adulta evidenció que una de las comorbilidades más prevalentes es la DI, donde el 19.2% de los adultos con TEA presentaba un historial clínico de este trastorno.<sup>35</sup>

En este marco, al establecer un análisis de la DI según sus grados de severidad en población adulta, se evidenció que la DI de grado leve en sujetos con TEA tiende a estar presente en un 1.9% de hombres versus un 0.2% en mujeres. En contraste, cuando los sujetos con TEA son diagnosticados con DI de grado moderado a profundo, las cifras se incrementan a un 42.3% en hombres y a un 35.2% en mujeres.<sup>36</sup> Si bien los datos aportados agrupan la DI según su severidad, estos son concordantes con otro estudio donde se analizó la prevalencia de la DI en adultos con TEA en función de la edad. Los resultados sugieren que desde los 25 años hasta el proceso de envejecimiento, el 29.4% de la población con TEA presenta DI y que ésta tiende a afectar más a hombres que mujeres. En consideración, la alta prevalencia de la DI puede ser un catalizador para que los adultos con TEA progresen a un estadio de deterioro cognitivo precoz.<sup>37</sup>

La DI es asociada comúnmente con una amplia gama de comorbilidades médicas como los déficits nutricionales, enfermedades cardiovasculares y polifarmacia, lo cual puede contribuir a aumentar el riesgo de experimentar un envejecimiento prematuro en sujetos con TEA.<sup>38</sup> Por tanto, la evidencia sugiere que este aumento en la prevalencia de la DI en relación a la edad y a otras comorbilidades, contribuye a la hipótesis de menor supervivencia de sujetos con TEA hacia la etapa del envejecimiento, repercutiendo en la calidad de vida de manera precoz.<sup>39</sup>

La evidencia nos orienta a comprender que la DI de grado moderada a profunda impacta significativamente en sujetos con TEA en la niñez, adolescencia y adultez, favoreciendo la pérdida de independencia en las AVD<sup>40-43</sup> y el declive de procesos cognitivos como la memoria, la función ejecutiva y la atención. Estos declives repercuten sobre la flexibilidad cognitiva, favoreciendo el progreso del TEA hacia un deterioro cognitivo y posterior evolución a cuadros demenciales, especialmente en edad adulta.<sup>44-48</sup>

### **Envejecimiento y TEA**

Debido al incremento de población adulta con TEA se ha enfocado el interés por conocer los cambios cognitivos que ocurren en estos sujetos durante la transición hacia el proceso de envejecimiento. Sabemos que este proceso se caracteriza por declives cognitivos que afectan principalmente la memoria de trabajo y episódica, la atención, la velocidad del procesamiento de la información y el funcionamiento ejecutivo. En base a esto, se postula que dichos declives son comunes en sujetos con TEA, los cuales persisten y evolucionan desde la niñez a la edad adulta.<sup>49-52</sup>

En un estudio transversal analizando sujetos con TEA agrupados por diferentes rangos etarios (8–12 años, 13–17 años y 18–33 años), se evidenció que las disfun-

ciones ejecutivas y los déficits en la memoria de trabajo estaban presentes en los tres grupos, siendo estas mismas dificultades las que se expresan durante el envejecimiento.<sup>53</sup> En línea con estos resultados, el estudio de cinco casos en adultos mayores con TEA revelan que los déficits en las funciones ejecutivas son un síntoma neuropsicológico frecuente que persiste precisamente desde etapas previas.<sup>54</sup> No obstante, pese a las similitudes expresadas en adultos y adultos mayores con TEA, se establece que aún existe carencia de estudios que profundicen estos problemas en personas de edad avanzada.<sup>29</sup>

Tal parece que las disfunciones ejecutivas suelen ser protagonistas en sujetos con TEA y DI, cuyas repercusiones abarcan otros dominios cognitivos como la memoria, la atención y la inhibición, las cuales son consideradas activamente en las teorías del envejecimiento cognitivo. Se debe considerar que las funciones ejecutivas, presentan un correlato anatómico cuya actividad depende de los lóbulos frontales, los cuales durante el proceso de envejecimiento experimentan un deterioro significativo con repercusiones directas sobre la cognición, favoreciendo de este modo la progresión a un estadio de deterioro cognitivo en edades avanzadas.<sup>52,55,56</sup> En consideración, la DI de grado moderada a profunda en adultos con TEA, se postula como un predictor del deterioro cognitivo patológico que favorece los declives en diversos dominios cognitivos, especialmente sobre las funciones ejecutivas y la memoria. Este postulado cobra relevancia en una investigación opuesta en adultos mayores con TEA y alto funcionamiento intelectual, donde los resultados sugieren que estos sujetos logran desarrollar estrategias compensatorias en la adultez, las cuales les permiten revertir los déficits en el funcionamiento ejecutivo experimentados previamente.<sup>29</sup> No obstante, resulta interesante otro hallazgo del estudio donde se indicó que pese a no cursar con una DI de base, los declives en la memoria de trabajo, la atención y la fluidez verbal, persistieron durante el proceso de envejecimiento.

### **Deterioro Cognitivo y TEA**

En general, el deterioro cognitivo se atribuye al envejecimiento o eventos neurológicos con compromiso en dominios cognitivos como la memoria e incluso con manifestación de conductas repetitivas.<sup>57</sup> Sin embargo, cuando este deterioro se presenta en sujetos con TEA resulta complejo establecer su etiología. Por tanto, se postula, basados en adultos con características fenotípicas de TEA, que este declive en el funcionamiento cognitivo estaría asociado a las características individuales, los niveles de estrés, la ansiedad y síntomas depresivos, los cuales en conjunto constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de deterioro cognitivo en edad adulta.<sup>58,59</sup>

Estudios han reportado que niños con TEA impre-

sionan con cierto grado de deterioro cognitivo producto de la disfunción ejecutiva que presentan, lo cual tiene una incidencia negativa sobre la capacidad de adaptación de los sujetos.<sup>26,60,61</sup> Otras investigaciones señalan que el deterioro cognitivo con que cursan los adultos con TEA, tiende a incrementar su severidad cuando este trastorno del neurodesarrollo concommita con sintomatología neuropsiquiátrica como la depresión y la ansiedad.<sup>62-66</sup>

Caselli et al. (2018)<sup>59</sup> analizaron el fenotipo del TEA en población adulta y su correlación con el deterioro cognitivo subjetivo. Los hallazgos indican que el deterioro cognitivo subjetivo fue una queja frecuente en los sujetos, y que tras un seguimiento de 10 años un 7.9% del total de evaluados evolucionaron a un deterioro cognitivo patológico, dentro de los cuales 8.9% correspondía a sujetos con características fenotípicas de TEA versus el 7.8% reportado en sujetos sin estas características. Estos datos fueron similares a otra investigación previa,<sup>61</sup> donde se estudiaron las implicancias del funcionamiento ejecutivo en adultos con TEA sobre las habilidades adaptativas. Los resultados indican que los adultos con TEA presentan severos problemas en el funcionamiento ejecutivo, lo cual impacta sobre subdominios como la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, entre otros. En base a los antecedentes aportados, tal parece que el reclutamiento de diversos dominios cognitivos en edad adulta puede promover el desarrollo precoz de deterioro cognitivo en la población con TEA.

Otro aspecto relevante son las implicancias que tienen la correlación cerebro– cerebelo en sujetos con TEA, donde las regiones anteriores del cerebelo tendrían un rol importante sobre las áreas sensoriomotoras, mientras que las regiones posteriores actuarían sobre el funcionamiento cognitivo a nivel de la corteza cerebral. Estas áreas del cerebelo repercuten sobre la corteza cerebral no sólo desde una perspectiva motora, sino que también sobre el lenguaje, las habilidades sociales y la cognición en personas con TEA.<sup>67,68</sup> Diversos estudios concuerdan en que la baja retroalimentación entre los circuitos cerebro–cerebelosos tiene efectos negativos sobre la cognición en el TEA, lo cual se traduciría en un funcionamiento cognitivo enlentecido en diversas tareas neuropsicológicas que involucran la atención, memoria y velocidad de procesamiento. En este sentido, se postula que podría comenzar un rápido avance hacia un deterioro cognitivo precoz en este cuadro clínico.<sup>67,69,70</sup>

En otras consideraciones, los cambios en la sustancia gris y blanca del cerebro han sido correlacionadas con un impacto significativo sobre la cognición.<sup>71,72</sup> Así, se ha reportado que la reducción de la sustancia blanca repercute directamente sobre el volumen de sustancia gris cerebral en adultos con TEA, y que estos cambios se afectan de manera diferenciada en el envejecimiento de estos sujetos en comparación a individuos con desa-

rollo normotípico.<sup>71</sup> Estos antecedentes se encuentran en línea con un estudio reciente<sup>73</sup> donde se estudiaron 45 adultos con TEA entre 17 y 45 años, y cuyos principales hallazgos revelan que en los adultos con TEA existe una reducción significativa de la sustancia blanca lo cual impacta sobre la memoria de trabajo, la atención, la velocidad del procesamiento de la información y la cognición social. La evidencia se correlaciona con lo reportado en la población sin TEA durante el envejecimiento, lo cual podría indicar que tal como ocurre en ellos los adultos con TEA progresen a un rápido deterioro cognitivo y consecuentemente, a cuadros neurodegenerativos como la EA.<sup>74</sup>

Resulta interesante la significativa afección de la memoria en adultos con TEA, considerando que estos déficits son los principales síntomas neuropsicológicos en personas que comienzan a desarrollar EA.<sup>27</sup> En consideración, la evidencia planteada brinda un precedente importante para considerar en el mediano plazo, que la población adulta con TEA durante el proceso de envejecimiento pueda debutar con cuadros demenciales, y que sus características pudiesen ser su rápida evolución y deterioro.

### **Demencias y TEA**

El comportamiento característico en sujetos con TEA se ha asociado con demencia frontotemporal (DFT) y EA. Tanto el TEA como las demencias conducen a trastornos comportamentales, los cuales conllevan a la pérdida de la autovalencia, mayores cuidados por parte de familiares y consumo de medicamentos antipsicóticos.<sup>28,75</sup> Así, se postula que estos rasgos conductuales en el TEA serían resultado de procesos neurodegenerativos que se aceleran una vez el TEA evoluciona en términos de severidad sintomatológica. Como consecuencia, surgirían de manera precoz síntomas de declive cognitivo que pueden progresar a un eventual cuadro demencial. A partir de esto, los sujetos con TEA que experimentan disfunciones cognitivas a temprana edad progresan de manera inevitable a estadios demenciales avanzados, repercutiendo significativamente en las AVD y en la esperanza de vida.<sup>76,77</sup>

Antecedentes aportados en la literatura establecen que los adultos con TEA manifiestan una significativa disfunción en el área frontotemporal izquierda al igual que población infantil.<sup>78,79</sup> En base a estudios de neuroimagen, utilizando resonancia magnética funcional, se ha confirmado una reducida activación en la región frontal inferior y en el polo temporal superior, las cuales son áreas de importancia para las habilidades sociales, funciones cognitivas y el procesamiento del lenguaje. Estos hallazgos son consistentes con otras investigaciones, donde se concluyó que la baja actividad cerebral en estas estructuras, se debe a las dificultades que

presentan los sujetos con TEA para llevar a cabo el procesamiento del lenguaje.<sup>80-82</sup> Los resultados de estas investigaciones en TEA son similares con los cambios evidenciados en la DFT, la cual es un síndrome clínico que se caracteriza por una neurodegeneración en los lobos frontales y temporales, y que se puede expresar mediante diversas variantes comprometiendo la cognición, la conducta y las AVD.<sup>83-86</sup>

En esta línea, adquiere sentido plantear una hipótesis que considere que el TEA en edad adulta evolucionará a un cuadro de DFT. Existen autores que respaldan esta hipótesis, postulando que los déficits en la comunicación, en la interacción social y las deficiencias cognitivas en sujetos con TEA son similares a los reportados en pacientes con DFT, lo cual sugiere que ambos cuadros clínicos comparten determinados circuitos neuroanatómicos que favorecen la progresión del TEA hacia este tipo de demencia, conformando un continuo en edad adulta entre ambas condiciones.<sup>87,88</sup> En este sentido, es importante destacar que las asociaciones entre TEA y DFT no sólo se basan en el compromiso cognitivo que experimentan los sujetos, ya que, diversos estudios han reportado que las alteraciones conductuales en adultos con TEA se incrementan con el avance de la edad tal como ocurre en la DFT.<sup>28-31</sup>

Estudios en población infantil con TEA han detectado, en el plasma sanguíneo, la presencia de elevados índices proteicos de precursores para beta amiloide, la cual ha sido descrita como un aspecto clave en el diagnóstico de EA.<sup>33</sup> Otros estudios por su parte sugieren que los medicamentos indicados en EA, para regular la función de acetilcolina y glutamato, logran regular las manifestaciones conductuales en niños con TEA.<sup>89,90</sup>

En una reciente investigación realizada en población geriátrica con deterioro cognitivo y demencia temprana, se evidenció que el 16.2% de los sujetos sometidos a estudio impresionaron con sintomatología sugerente de TEA no diagnosticado. Del total de los participantes el mayor porcentaje correspondía a sujetos con diagnóstico de EA, ante lo cual los autores concluyeron que el cuadro clínico de TEA se hace evidente en sujetos que cursan con EA a medida que este proceso neurodegenerativo aumenta su severidad en términos de deterioro cognitivo.<sup>91</sup> Estas asociaciones con EA no resultan extrañas, ya que, este tipo de demencia manifiesta no sólo compromiso cognitivo, si no que también sintomatología conductual la cual se porta en sujetos con TEA.<sup>92</sup>

En concordancia, diversos autores postulan la existencia de un posible TEA subclínico a lo largo de la vida, el cual se manifiesta sólo cuando el funcionamiento cognitivo se ve comprometido debido a lesiones neurológicas o eventos neurodegenerativos en edad avanzada. No obstante, se establece que los sujetos con TEA manifestarán sintomatología clásica de EA a edades

más tempranas (después de los 40 años) que la población general.<sup>24,29,31,59</sup> En este marco, cabe destacar que los sujetos con TEA comienzan a manifestar de manera precoz cuadros de deterioro cognitivo, el que se incrementa rápidamente en términos de severidad. Tal es el caso de una posible EA de inicio temprano en pacientes con TEA, cuyo deterioro cognitivo al expresarse de manera precoz produciría un aumento significativo de los niveles de atrofia cerebral.<sup>77,93</sup>

Por consiguiente, la superposición patológica en las estructuras y sistemas neuroanatómicos en la población con TEA y demencia, genera una expresión temprana de síntomas conductuales en presencia de procesos neurodegenerativos, y con ello, el deterioro cognitivo comienza a manifestarse rápida y precozmente, repercutiendo en los sujetos con TEA no sólo desde una arista cognitiva, sino que también funcional al impactar significativamente en la independencia de las AVD.<sup>75,76,94</sup>

### **Lineamientos Futuros**

Mediante la investigación constatamos que existe una amplia gama de estudios enfocados en el TEA de población infantil que cursan con y sin DI, siendo la evidencia en adultos bastante limitada e inferencial. Así, las investigaciones futuras deben enfocarse en estudios de corte transversal y longitudinal que permitan contrastar la población con TEA en etapas de adultez, envejecimiento normal y patológico con el fin de lograr un mayor entendimiento del cuadro clínico a lo largo del ciclo vital. En consideración, se deben potenciar evaluaciones neuropsicológicas junto a estudios de neuroimagen para comprender de los cambios cerebrales (p.e., área frontales, temporales e hipocampales) y las repercusiones en diversos dominios cognitivos que se generan desde la adultez hacia el envejecimiento. Estas directrices a futuro deben ir acompañadas de mejoras en el proceso diagnóstico en edad adulta, puesto que, la evidencia plantea la existencia de un gran número de sujetos con TEA no diagnosticados desde la infancia.

En base a lo recientemente mencionado, surge otra consideración relevante como la sintomatología neuropsiquiátrica en adultos con TEA. En reiteradas ocasiones se obvia el diagnóstico del TEA debido a que los síntomas de depresión y ansiedad nublan los rasgos característicos del cuadro clínico.<sup>95</sup> Diversos estudios concuerdan con que estos síntomas neuropsiquiátricos en adultos con TEA tienen un impacto significativo sobre la función adaptativa y cognitiva, produciendo mayores limitaciones en las AVD.<sup>96-99</sup> Curiosamente, esta premisa ha sido estudiada en la población general sin TEA, donde la evidencia indica que la depresión promueve el deterioro cognitivo y cuadros demenciales de manera precoz a lo largo del ciclo vital.<sup>100</sup>

## Conclusiones

El TEA ha sido estudiado principalmente en población infantil, no obstante, los cambios cognitivos y conductuales que comienzan a aparecer en edad adulta resultan alarmantes. Es así, como la DI de grado moderada a profunda y los cambios en la sustancia blanca cerebral, parecen ser uno de los precursores para el desarrollo de deterioro cognitivo y procesos demenciales en adultos con TEA. Considerando el compromiso de estructuras cerebrales como los lobos frontales y temporales, las formas más comunes de demencia en población con TEA en edad avanzada serían la DFT y la EA, con deterioro significativo en las funciones ejecutivas y memoria.

Tal parece que existe una predisposición a manifestar deterioro cognitivo en sujetos con TEA desde la infancia, lo cual conlleva a desarrollar cuadros demenciales precoces en la adultez, cuya sintomatología cognitiva se incrementa ante cuadros de depresión y ansiedad que puedan concomitar. En base a esto, existen nuevos desafíos para la neurociencia cognitiva, ya que se deben realizar mayores estudios que contribuyan al entendimiento del deterioro cognitivo y las demencias en personas con TEA desde la edad adulta y, por otra parte, investigaciones que permitan comprender cómo los mecanismos de neuroprotección (p.e., reserva cognitiva) logran mitigar las repercusiones cognitivas frente a la carga neuropatológica, una vez expresados estos cuadros clínicos en sujetos con TEA.

## Referencias

1. MDoernberg E, Hollander E. Neurodevelopmental Disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. *Cns Spectrums* 2016; 21:295–299.
2. Pennington ML, Cullinan D, Southern LB. Defining Autism: Variability in State Education Agency Definitions of and Evaluations for Autism Spectrum Disorders. *Autism Res Treat* 2014; 2014:327271.
3. Thabtah F, Peebles D. Early Autism Screening: A Comprehensive Review. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16:3502.
4. Akhter S, Hussain AHME, Shefa J, Kundu GK, Rahman F, Biswas A. Prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD) among the children aged 18-36 months in a rural community of Bangladesh: A cross sectional study. *F1000Res* 2018; 7:424.
5. Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2018; 65:1–23.
6. Thabtah F. Machine learning in autistic spectrum disorder behavioral research: A review and ways forward. *Inform Health Soc Care* 2019; 44:278–297.
7. Thabtah F, Abdelhamid N, Peebles D. A machine learning autism classification based on logistic regression analysis. *Health Inf Sci Syst* 2019; 7:12.
8. Wiggins LD, Robins DL, Bakeman R, Adamson LB. Brief Report: Sensory Abnormalities as Distinguishing Symptoms of Autism Spectrum Disorders in Young Children. *J Autism Dev Disord* 2009; 39:1087–1091.
9. Bejarano-Martín Á, Canal-Bedia R, Magán-Maganto M, Fernández-Álvarez C, Cilleros-Martín MV, Sánchez-Gómez MC, et al. Early Detection, Diagnosis and Intervention Services for Young Children with Autism Spectrum Disorder in the European Union (ASDEU): Family and Professional Perspectives. *J Autism Dev Disord* 2019; 1–15.
10. Guerrero S, Menghini D, Napoli E, Di Vara S, Valeri G, Vicari S. Assessment of Psychopathological Comorbidities in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder Using the Child Behavior Checklist. *Frontiers Psychiatry* 2019; 10:535.
11. Rinehart NJ, Cornish KM, Tonge BJ. Gender differences in neurodevelopmental disorders: Autism and Fragile X Syndrome. *Curr Top Behav Neurosci* 2011; 8:209–229.
12. Turner TN. Large-Scale Population-Based Assessment of Psychiatric Comorbidities in Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2019; 86:e25–e27.
13. Wang GF, Li WL, Han Y, Gao L, Dai W, Su YY, et al. Sensory Processing Problems and Comorbidities in Chinese Preschool Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 2019; 49:4097–4108.
14. Cervantes PE, Matson JL. Comorbid Symptomology in Adults with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *J Autism Dev Disord* 2015; 45:3961–3970.
15. Matson JL, Shoemaker M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil* 2009; 30:1107–1114.
16. Vasudevan P, Suri M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability. *Clin Med* 2017; 17:558–561.
17. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet* 2018; 392:508–520.
18. Barneveld PS, Swaab H, Fagel S, van Engeland H, de Sonneville LM. Quality of life: A case-controlled long-term follow-up study, comparing young high-functioning adults with autism spectrum disorders with adults with other psychiatric disorders diagnosed in childhood. *Compr Psychiatry* 2014; 55:302–310.
19. Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M. Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45:212–229.

20. de Vaan G, Vervloed MPI, Peters-Scheffer NC, van Gent T, Knoors H, Verhoeven L. Assessing Autism Spectrum Disorder in People with Sensory Impairments Combined with Intellectual Disabilities. *J Dev Phys Disabil* 2018; 30:471–487.
21. Poppes P, van der Putten AJ, Vlaskamp C. Frequency and severity of challenging behaviour in people with profound intellectual and multiple disabilities. *Res Dev Disabil* 2010; 31:1269–1275.
22. Richards C, Oliver C, Nelson L, Moss J. Self-injurious behaviour in individuals with autism spectrum disorder and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2012; 56:476–489.
23. Rojahn J, Wilkins J, Matson JL, Boisjoli J. A Comparison of Adults with Intellectual Disabilities with and without ASD on Parallel Measures of Challenging Behaviour: The Behavior Problems Inventory-01 (BPI-01) and Autism Spectrum Disorders-Behavior Problems for Intellectually Disabled Adults (ASD-BPA). *J Appl Res Intellect Disabil* 2010; 23:179–185.
24. Hartley D, Blumenthal T, Carrillo M, DiPaolo G, Esralew L, Gardiner K, et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals. *Alzheimers Dement* 2015; 11:700–709.
25. Takenoshita S, Terada S, Kuwano R, Inoue T, Cyoju A, Suemitsu S, et al. Prevalence of dementia in people with intellectual disabilities: Cross-sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2020; 1–9.
26. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Front Neurol* 2012; 3:73.
27. Wallace GL, Budgett J, Charlton RA. Aging and autism spectrum disorder: Evidence from the broad autism phenotype. *Autism Res* 2016; 9:1294–1303.
28. Baez S, Ibanez A. The effects of context processing on social cognition impairments in adults with Asperger's syndrome. *Front Neurosci* 2014; 8:270.
29. Geurts HM, Vissers ME. Elderly with Autism: Executive Functions and Memory. *J Autism Dev Disord* 2012; 42:665–675.
30. Mendez MF, Shapira JS, Miller BL. Stereotypical movements and frontotemporal dementia. *Mov Disord* 2005; 20:742–745.
31. Midorikawa A, Kawamura M. The Relationship between Subclinical Asperger's Syndrome and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012; 2:180–186.
32. Raznahan A, Toro R, Daly E, Robertson D, Murphy C, Deeley Q, et al. Cortical Anatomy in Autism Spectrum Disorder: An In Vivo MRI Study on the Effect of Age. *Cereb Cortex* 2010; 20:1332–1340.
33. Sokol DK, Chen D, Farlow MR, Dunn DW, Maloney B, Zimmer JA, et al. High Levels of Alzheimer Beta-Amyloid Precursor Protein (APP) in Children With Severely Autistic Behavior and Aggression. *J Child Neurol* 2006; 21:444–449.
34. Gillberg C, Billstedt E. Autism and Asperger Syndrome: Coexistence With Other Clinical Disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102:321–330.
35. Croen LA, Zerbo O, Qian Y, Massolo ML, Rich S, Sidney S, Kripke C. The Health Status of Adults on the Autism Spectrum. *Autism* 2015; 19:814–823.
36. Brugha TS, Spiers N, Bankart J, Cooper SA, McManus S, Scott FJ, et al. Epidemiology of autism in adults across age groups and ability levels. *Br J Psychiatry* 2016; 209:498–503.
37. Ryzewska E, Hughes-McCormack LA, Gillberg C, Henderson A, MacIntyre C, Rintoul J, Cooper SA. Prevalence of Long-Term Health Conditions in Adults With Autism: Observational Study of a Whole Country Population. *BMJ Open* 2018; 8:e023945.
38. Miot S, Akbaraly T, Michelon C, Couderc C, Crepiat S, Loubersac J, et al. Comorbidity Burden in Adults With Autism Spectrum Disorders and Intellectual Disabilities-A Report From the EFAAR (Frailty Assessment in Ageing Adults With Autism Spectrum and Intellectual Disabilities) Study. *Front Psychiatry* 2019; 10:617.
39. Wise EA. Aging in Autism Spectrum Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019; 28:339–349.
40. Mougá S, Almeida J, Café C, Duque F, Oliveira G. Adaptive Profiles in Autism and Other Neurodevelopmental Disorders. *J Autism Dev Disord* 2015; 45:1001–1012.
41. Kilincaslan A, Kocas S, Bozkurt S, Kaya I, Derin S, Aydin R. Daily Living Skills in Children With Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability: A Comparative Study From Turkey. *Res Dev Disabil* 2019; 85:187–196.
42. Matson JL, Dempsey T, Fodstad JC. The Effect of Autism Spectrum Disorders on Adaptive Independent Living Skills in Adults With Severe Intellectual Disability. *Res Dev Disabil* 2009; 30:1203–1211.
43. Matson JL, Rivet TT, Fodstad JC, Dempsey T, Boisjoli JA. Examination of Adaptive Behavior Differences in Adults With Autism Spectrum Disorders and Intellectual Disability 2009; 30:1317–1325.
44. Boucher J, Mayes A, Bigham S. Memory in Autistic Spectrum Disorder. *Psychol Bull* 2012; 138:458–496.
45. Brunsdon VE, Colvert E, Ames C, Garnett T, Gillan N, Hallett V, et al. Exploring the cognitive features in children with autism spectrum disorder, their co-twins, and typically developing children within a population-based sample. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56:893–902.
46. Brunsdon VE, Happé F. Exploring the 'fractionation' of autism at the cognitive level. *Autism* 2014; 18:17–30.



47. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol* 2013; 64:135–168.
48. Tomeny TS, Ellis BM, Rankin JA, Barry TD. Sibling relationship quality and psychosocial outcomes among adult siblings of individuals with autism spectrum disorder and individuals with intellectual disability without autism. *Res Dev Disabil* 2017; 62:104–114.
49. Buckner, RL. Memory and executive function in aging and AD: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron* 2004; 44:195–208.
50. Powell PS, Klinger LG, Klinger MR. Patterns of Age-Related Cognitive Differences in Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* 2017; 47:3204–3219.
51. Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med* 2017; 23:1018–1027.
52. Salthouse TA, Atkinson TM, Berish DE. Executive Functioning as a Potential Mediator of Age-Related Cognitive Decline in Normal Adults. *J Exp Psychol Gen* 2003; 132:566–594.
53. Luna B, Doll SK, Hegedus SJ, Minshew NJ, Sweeney JA. Maturation of Executive Function in Autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61:474–481.
54. James IA, Mukaetova-Ladinska E, Reichelt FK, Briel R, Scully A. Diagnosing Aspergers Syndrome in the Elderly: A Series of Case Presentations. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21:951–960.
55. Crawford JR, Bryan J, Luszcz MA, Obonsawin MC, Stewart L. The Executive Decline Hypothesis of Cognitive Aging: Do Executive Deficits Qualify as Differential Deficits and Do They Mediate Age-Related Memory Decline?. *Aging Neuropsychol Cogn* 2000; 7:9–31.
56. Souchay C, Isingrini M, Espagnet L. Aging, Episodic Memory Feeling-of-Knowing, and Frontal Functioning. *Neuropsychology* 2000; 14:299–309.
57. Velásquez-Pérez L, Guerrero-Camacho J, Rodríguez-Agudelo Y, Alonso-Vilatela ME, Yescas-Gómez P. Conversión de Deterioro Cognitivo Leve a Demencia. *Rev Ecuat Neurol* 2008; 17:1–3.
58. Caselli RJ, Chen K, Locke DE, Lee W, Roontiva A, Bandy D, et al. Subjective cognitive decline: Self and informant comparisons. *Alzheimers Dement* 2014; 10:93–98.
59. Caselli RJ, Langlais BT, Dueck AC, Locke DEC, Woodruff BK. Subjective Cognitive Impairment and the Broad Autism Phenotype. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2018; 32:284–290.
60. Schretlen D, Pearlson GD, Anthony JC, Aylward EH, Augustine AM, Davis A, et al. Elucidating the contributions of processing speed, executive ability, and frontal lobe volumen to normal age-related differences in fluid intelligence. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6:52–61.
61. Wallace GL, Kenworthy L, Pugliese CE, Popal HS, White EI, Brodsky E, et al. Real-World Executive Functions in Adults with Autism Spectrum Disorder: Profiles of Impairment and Associations with Adaptive Functioning and Co-morbid Anxiety and Depression. *J Autism Dev Disord* 2016; 46:1071–1083.
62. Dunlop DD, Manheim LM, Song J, Lyons JS, Chang RW. Incidence of Disability Among Preretirement Adults: The Impact of Depression. *Am J Public Health* 2005; 95:2003–2008.
63. Ebert B, Miskowiak K, Kloster M, Johansen J, Eckholm C, Wærner T, et al. An ethnographic study of the effects of cognitive symptoms in patients with major depressive disorder: the IMPACT study. *BMC Psychiatry* 2017; 17:370.
64. Helles A, Gillberg CI, Gillberg C, Billstedt E. Asperger syndrome in males over two decades: stability and predictors of diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56:711–718.
65. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 2009; 9:35.
66. Thorell LB, Holst Y, Sjöwall D. Quality of life in older adults with ADHD: links to ADHD symptom levels and executive functioning deficits. *Nord J Psychiatry* 2019; 73:409–416.
67. D’Mello AM, Stoodley CJ. Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. *Front Neurosci* 2015; 9:408.
68. Mosconi MW, Mohanty S, Greene RK, Cook EH, Vaillancourt DE, Sweeney JA. Feedforward and Feedback Motor Control Abnormalities Implicate Cerebellar Dysfunctions in Autism Spectrum Disorder. *J Neurosci* 2015; 35:2015–2025.
69. Morrison S, Armitano CN, Raffaele TC, Deutsch SI, Neumann SA, Caracci H, et al. Neuromotor and cognitive responses of adults with autism spectrum disorder compared to neurotypical adults. *Exp Brain Res* 2018; 236:2321–2332.
70. Travers BG, Bigler ED, Tromp do PM, Adluru N, Froehlich AL, Ennis C, et al. Longitudinal processing speed impairments in males with autism and the effects of white matter microstructure. *Neuropsychologia* 2014; 53:137–145.
71. DeRamus TP, Kana RK. Anatomical likelihood estimation meta-analysis of grey and white matter anomalies in autism spectrum disorders. *Neuroimage Clin* 2014; 18:525–536.
72. Itahashi T, Yamada T, Nakamura M, Watanabe H, Yamagata B, Jimbo D, et al. Linked alterations in gray and white matter morphology in adults with high-functioning autism spectrum disorder: a multimodal brain imaging study. *Neuroimage Clin*. 2014; 3:155–169.



98. Pugliese CE, Anthony L, Strang JF, Dudley K, Wallace GL, Kenworthy L. Increasing Adaptive Behavior Skill Deficits From Childhood to Adolescence in Autism Spectrum Disorder: Role of Executive Function. *J Autism Dev Disord* 2015; 45:1579–1587.
99. Tillmann J, San José Cáceres A, Chatham CH, Crawley D, Holt R, Oakley B, et al. Investigating the factors underlying adaptive functioning in autism in the EU-AIMS Longitudinal European Autism Project. *Autism Res* 2019; 12:645–657.
100. Tripathi M, Vibha D. Reversible dementias. *Indian J Psychiatry* 2009; 51:S52–S55.

**Conflictos de interés:** Ninguno.

**Fuente de financiación:** La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

**Agradecimientos:** A Nicolás Varas Molina, PhD Student in Biochemistry and Molecular Biology with a minor of Therapeutic Development, Indiana University, School of Medicine, y a Fonoaudióloga Dunia Cala Bértolo, Registered Behavior Technician, Hopebridge Autism Therapy Centers, IN, Estados Unidos, por sus comentarios y correcciones que fueron fundamentales en nuestro artículo.