



REVISIÓN

Trastornos del neurodesarrollo: dónde estamos hoy y hacia dónde nos dirigimos

Neurodevelopmental Disorders: Where we are today and where we're going

Isabel López^{a,b}✉, Jorge Förster^c.

^a Departamento de Neurología Pediátrica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Profesora Agregada, Programa Autismo, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^c Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 27 03 2022.

Aceptado: 30 06 2022.

Key words:

Neurodevelopmental Disorder; Classification; Early Diagnosis; Comorbidity; DSM-5; ICD-11; RDoC.

Palabras clave:

Trastornos del Neurodesarrollo; Clasificaciones; Diagnóstico Temprano; Comorbilidad, DSM-5; CIE 11; RDoC.

RESUMEN

El término trastornos del neurodesarrollo agrupa a un conjunto amplio y heterogéneo de condiciones de origen multifactorial, de inicio precoz en la vida, de curso crónico, altamente prevalentes, que determinan déficit de funcionamiento personal, social, académico u ocupacional, con los consiguientes costos personales, familiares y sociales. En este artículo se revisan aspectos de su clasificación, epidemiología, etiología, perfil evolutivo y comorbilidades. Se realiza una revisión crítica y se concluye que si bien las distinciones y clasificaciones actuales son útiles, es relevante considerar sus limitaciones dada la alta comorbilidad y sobreposición fenotípica entre condiciones. Los avances en el conocimiento, en especial desde enfoques basados en las neurociencias, traslacionales y transdiagnósticos, proporcionan claras oportunidades de avanzar en desentrañar la heterogeneidad clínica de las actuales categorías, lograr una valoración diagnóstica más precisa y en definitiva, definir orientaciones terapéuticas personalizadas que resulten en la mejor trayectoria de desarrollo.

ABSTRACT

The term neurodevelopmental disorders encompasses a broad, heterogeneous and highly prevalent group of conditions of multifactorial origin, early onset in life and chronic course, that determine deficits in personal, social, academic or occupational functioning, with the consequent personal, familial and social burdens. This article reviews aspects of its classification, epidemiology, etiology, evolutive profile and comorbidities. A critical review is made and it is concluded that although current distinctions and classifications are useful, it is relevant to take into consideration their limitations given the high comorbidity and phenotypic overlap that exists amongst conditions. Advances in knowledge, especially those based on neurosciences, translational and transdiagnostic approaches, provide clear opportunities towards advances in unraveling the clinical heterogeneity of the current categories, enabling a more accurate diagnostic assessment and ultimately defining personalized therapeutic options that result in the best developmental trajectory.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: ilopez@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.06.004>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El término trastornos del neurodesarrollo (TND) es la denominación común para agrupar a un conjunto amplio y heterogéneo de discapacidades/condiciones que se originan en alguna forma de disrupción precoz, significativa y persistente de los procesos dinámicos involucrados en el desarrollo cerebral, induciendo déficits crónicos de funcionamiento y de conducta adaptativa^{1,2}.

Los TND comparten las siguientes características:

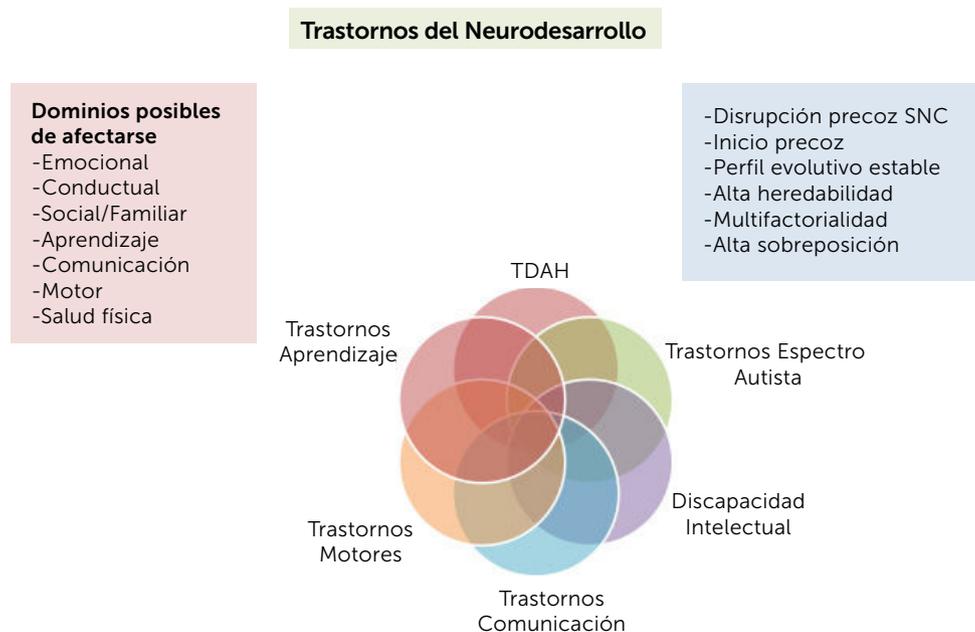
- su origen es multifactorial y resultante de la interacción recíproca de factores genéticos y ambientales
- se inician o se hacen evidentes en etapas temprana de la vida, habitualmente antes del inicio de la escolaridad
- producen dificultades significativas en la adquisición y ejecución de funciones en una o varias áreas/aspectos del desarrollo generando déficit de funcionamiento personal, social, académico u ocupacional, con la consiguiente alta vulnerabilidad psicológica
- presentan importantes diferencias en su frecuencia según sexo, ya que los hombres se ven afectados en mayor proporción que las mujeres
- existe una elevada co-ocurrencia entre ellos y entre las dimensiones sintomáticas que los constituyen
- tienen un curso crónico, con un impacto que suele durar hasta la edad adulta^{1,3} (Figura 1).

De acuerdo a la clasificación de mayor uso en la actualidad, Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5)¹, componen este grupo:

- Discapacidad intelectual (DI); retraso global del desarrollo (RDSM) o retraso psicomotor (RPM);
- Trastornos de la comunicación: trastornos del lenguaje (TL), trastornos del habla, Trastorno de comunicación social (TCS), disfluencia de inicio en la niñez;
- Trastorno del espectro autista (TEA)
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)
- Trastornos del desarrollo motor: trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC), trastorno de movimientos estereotípicos, trastornos de tics, trastorno de Tourette (TT), trastorno de tics crónicos (TTC), trastorno de tics transitorio;
- Trastornos específicos del aprendizaje (TAp).

Hacemos aquí una revisión crítica, no exhaustiva, de conceptos actuales en TND, sumada a ideas emanadas de la experiencia y visión personal de los autores. Más que responder preguntas, el objetivo se dirige a generar una mirada reflexiva y crítica de nuestro quehacer clínico actual, enfatizar que los TND son mucho más que un listado de criterios diagnósticos y tener siempre presente que nos desempeñamos en un escenario inestable y en dinámico cambio como es el proceso del desarrollo infantil y adolescente.

Figura 1. Trastornos del neurodesarrollo: características y dominios posibles de afectarse



Adaptado de Thapar A, et al.².

NOSOLOGÍAS Y CLASIFICACIONES

La denominación “trastornos del neurodesarrollo” ha adquirido rango de “oficial” sólo recientemente en las últimas versiones de las dos principales clasificaciones de trastornos mentales, el DSM-5¹ y más recientemente la clasificación internacional de enfermedades (CIE 11)³. La tabla 1 muestra los trastornos que incluyen ambas clasificaciones. Tras divergencias en las concepciones nosológicas, se ha logrado mayor acuerdo entre ambas en torno a qué condiciones incluir en este grupo además de incorporar una aproximación más dimensional, incluida la noción de “espectro”, flexibilizando las fronteras categoriales. En la misma línea se han fusionado algunas condiciones previamente definidas en forma separada, agrupándolas bajo una denominación única. Por ejemplo, las condiciones síndrome de Asperger, trastornos generalizados del desarrollo, trastorno generalizado del desarrollo no especificado, síndrome de Rett y trastorno desintegrativo de la niñez en que se subdividían los trastornos autistas en el DSM-IV⁴, se agruparon en el DSM-5 en una condición única “trastornos del espectro autista”. En esta condición se agregan diferentes especificadores que incluyen nivel intelectual, nivel de lenguaje, comorbilidades médicas o genéticas, comorbilidades de salud mental, además de una determinación, de nivel de severidad de las manifestaciones nucleares: déficit en comunicación social y patrones de comportamiento repetitivos y restringidos. Estos especificadores procuran dar cuenta de la enorme heterogeneidad inherente a la presentación del trastorno. Algo similar ha ocurrido con CIE 11 en que se define una categoría “trastorno del espectro autista”, con subtipos de acuerdo a niveles de funcionamiento intelectual y de lenguaje. Asimismo, ambas clasificaciones han aunado alguna terminología en uso, prevaleciendo el término discapacidad intelectual por sobre retardo mental, término impreciso y con connotaciones peyorativas, o acercando otras como el trastorno por hiperactividad y déficit de atención, antes trastorno hiperquinético de la infancia. Finalmente, ambas coinciden en reconocer la coexistencia de diagnósticos del neurodesarrollo, algunos previamente considerados excluyentes como TEA y TDAH (Tabla 1).

La utilidad de los sistemas de clasificación diagnóstica en la práctica clínica es indiscutible: guían y organizan la observación clínica, proporcionando descripciones de patrones en diferentes áreas; orientan el proceso diagnóstico, el diagnóstico diferencial y la toma de decisiones terapéuticas y pronósticas. Crean, además, un lenguaje común que facilita la comunicación entre profesionales; por ejemplo, para definir criterios acerca del comportamiento normativo adecuado a la edad y sus desviaciones, para desarrollar investigación y para la implementación de políticas públicas^{5,6}. Las nosologías representan en cada momento la forma mejor y más útil de clasificar el universo de condiciones de salud; las clasificaciones que derivan de ellas dan cuenta del estado del conocimiento en una determinada disciplina y cambian en la medida que aumenta nuestra comprensión acerca de ellas⁵. Di-

cho esto, es necesario señalar que las clasificaciones actualmente en uso, en particular las que nos atañen en este artículo, tienen un carácter esencialmente transitorio y como tal nuestra mirada sobre ellas debe ser dinámica. Los criterios diagnósticos actuales para los diferentes TND están definidos exclusivamente por la observación acuciosa de sus manifestaciones clínicas; esto se ha logrado tras un arduo trabajo que ha considerado muchos estudios clínicos, epidemiológicos, de genética poblacional y molecular, de neuroimágenes y neurociencias cognitivas, sin embargo, no contamos aún con marcadores biológicos que, más allá del juicio clínico, apoyen o establezcan diferencias entre los diagnósticos.

Quedan muchas preguntas abiertas en torno a las fronteras de este grupo y persiste una activa discusión acerca de qué diagnósticos incluir o excluir. Algunos autores han planteado que cuadros como la esquizofrenia precoz y el trastorno disruptivo de regulación anímica podrían pertenecer a los TND, o con una mirada aún más global, se podrían incluir la parálisis cerebral, epilepsias precoces o déficit sensoriales, visual o auditivo, de inicio precoz, argumentando que todos ellos son cuadros de inicio temprano en la vida, que afectan significativamente el funcionamiento en diferentes ámbitos y que se presumen con un origen multifactorial^{2,6}. Siguen existiendo tantas lagunas en nuestra comprensión de la etiología y la patogenia de los TND que construir un sistema de clasificación sobre factores etiológicos sólo parcialmente conocidos y complejos resulta aún una empresa frágil.

Consideradas las limitaciones expuestas, la categoría de TND sería una forma actualmente válida de agrupación, que se apoya en la elevada comorbilidad entre los diagnósticos que la componen y que demuestra utilidad para la práctica clínica y el mejor tratamiento de los pacientes^{6,7}.

EPIDEMIOLOGÍA

Tener una perspectiva temporal de las cifras de incidencia y prevalencia de los TND no es tarea sencilla; entre las razones para ello se cuentan la evolución en la terminología, en las definiciones y criterios diagnósticos, la disparidad y diversidad en las metodologías usadas para estimar prevalencias, las poblaciones estudiadas (poblaciones clínicas versus poblaciones generales), las diferencias en los contextos sociales y culturales. Es así que la revisión de la literatura nos entrega prevalencias que oscilan en amplios rangos entre diferentes países y grupos, en su mayoría del mundo desarrollado⁸. Por ello, las diferencias de prevalencia entre estudios son peligrosas de evaluar, resultando difícil determinar si las discrepancias observadas se deben a factores dependientes de la metodología o a verdaderas diferencias en los parámetros de la población^{9,10}. En algunos TND con definiciones más acotadas como la discapacidad intelectual, se han mantenido cifras globales en torno a 1%, sin embargo en otras condiciones como TEA, los cambios en los criterios de inclusión probablemente han in-



Tabla 1. Clasificación de trastornos del neurodesarrollo según DSM-5¹ y CIE11³

DSM-5	Especificadores	CIE11
Discapacidades Intelectuales	1. niveles de severidad basados en funcionamiento adaptativo conceptual, social, práctico	Trastornos del desarrollo intelectual (6A00)
Discapacidad Intelectual • Leve • Moderada • Severa • Profunda		-Trastorno del desarrollo intelectual leve (6A00.0) -Trastorno del desarrollo intelectual moderado (6A00.1) -Trastorno del desarrollo intelectual grave (6A00.2)
Retraso Global del Desarrollo		-Trastorno del desarrollo intelectual profundo (6A00.3)
Discapacidad Intelectual no especificada		-Trastorno del desarrollo intelectual, provisional (6A00.4) -Trastorno del desarrollo intelectual, sin especificación (6A00.Z)
Trastornos de la Comunicación		Trastornos del desarrollo del habla o el lenguaje (6A01)
Trastorno del lenguaje		-Trastorno del desarrollo del sonido del habla (6A01.0)
Trastorno fonológico		-Trastorno del desarrollo de la fluidez del habla (6A01.1) -Trastorno del desarrollo del lenguaje (6A01.2)
Trastorno de fluidez (tartamudeo) de inicio en la infancia		-Otros trastornos especificados del desarrollo del habla o del lenguaje (6A01.Y)
Trastorno de la comunicación social (pragmático)		-Trastornos del desarrollo del habla o del lenguaje, sin especificación (6A01.Z)
Trastorno de la comunicación no especificado		
Trastornos del Espectro del Autismo	1. niveles de severidad: (1) leve, (2) moderado, (3) severo basados en apoyos requerido, de forma separada para ambos dominios de diagnóstico 2. con/sin discapacidad intelectual 3. con/sin trastorno de lenguaje 4. asociado a condición médica, genética o factor ambiental	Trastornos del Espectro Autista (6A02)
-Trastorno del Espectro del Autismo		- Trastorno del espectro autista sin trastorno del desarrollo intelectual y con deficiencia leve o nula del lenguaje funcional (6A02.0) - Trastorno del espectro autista con trastorno del desarrollo intelectual y con leve o ningún deterioro del lenguaje funcional (6A02.1) - Trastorno del espectro autista sin trastorno del desarrollo intelectual y con deficiencia del lenguaje funcional (6A02.2) - Trastorno del espectro autista con trastorno del desarrollo intelectual y con deficiencia del lenguaje funcional (6A02.3) - Trastorno del espectro autista con trastorno del desarrollo intelectual y con ausencia del lenguaje funcional (6A02.5) - Otro trastorno especificado del espectro autista (6A02.Y) - Trastorno del espectro autista, sin especificación (6A02.Z)
Trastornos del Espectro del Autismo	1. niveles de severidad: (1) leve, (2) moderado, (3) severo basados en apoyos requerido, de forma separada para ambos dominios de diagnóstico 2. con/sin discapacidad intelectual 3. con/sin trastorno de lenguaje 4. asociado a condición médica, genética o factor ambiental	Trastornos del Espectro Autista (6A02)
-Trastorno del Espectro del Autismo		- Trastorno del espectro autista sin trastorno del desarrollo intelectual y con deficiencia leve o nula del lenguaje funcional (6A02.0) - Trastorno del espectro autista con trastorno del desarrollo intelectual y con leve o ningún deterioro del lenguaje funcional (6A02.1) - Trastorno del espectro autista sin trastorno del desarrollo intelectual y con deficiencia del lenguaje funcional (6A02.2) - Trastorno del espectro autista con trastorno del desarrollo intelectual y con deficiencia del lenguaje funcional (6A02.3) - Trastorno del espectro autista con trastorno del desarrollo intelectual y con ausencia del lenguaje funcional (6A02.5) - Otro trastorno especificado del espectro autista (6A02.Y) - Trastorno del espectro autista, sin especificación (6A02.Z)

DSM-5	Especificadores	CIE11
		Tics o Trastornos por Tics Primarios (8A05.0)
		-Síndrome de Tourette (8A05.00)
		-Trastorno por tic motor crónico (8A05.01)
		-Trastorno por tic fónico crónico (8A05.02)
		-Tics motores transitorios (8A05.03)
		-Otros tics o trastornos por tics primarios especificados (8A05.0Y)
		-Tics o trastornos por tics primarios, sin especificación (8A05.0Z)
Otros trastornos del Neurodesarrollo		Síndromes Secundario del Neurodesarrollo (6E60)
Otro trastorno del Neurodesarrollo especificado		-Otros trastornos especificados del neurodesarrollo (6A0Y)
Trastorno del Neurodesarrollo no especificado		-Trastornos del neurodesarrollo, sin especificación (6A0Z)

cido en su aumento de prevalencia. Alrededor de un 10% de la población infantil tiene diagnóstico de uno o más TND con el consiguiente compromiso cognitivo, académico, conductual o de interacción social¹¹. De acuerdo a las cifras publicadas periódicamente por la Agencia de Protección Ambiental de EEUU¹², los diagnósticos de mayor prevalencia en niños entre 5-17 años son:

TDAH: 10,7% (prevalencia en aumento), varones 14,6%, niñas 6,5% (2,3:1); 13% en niños bajo línea de pobreza, 10% desde línea de pobreza hacia arriba. La cifra global es muy similar a la prevalencia estimada en Chile entre los 4-11 años (aunque en el caso chileno no hubo diferencias por sexo en este grupo etáreo¹³).

TAp: 8,8% (prevalencia estable), varones 10,3%, niñas 6,3% (1,6:1); 12,8% en niños bajo línea de pobreza, 7,3% desde línea de pobreza hacia arriba.

TEA: 2,8% (prevalencia en aumento), varones 3,8%, niñas 1,1% (3,5:1). Prevalencia sin diferencias según línea de pobreza.

DI: 1% (prevalencia estable), varones 1,5%, niñas 0,9% (1,7:1). 2,0% en niños bajo línea de pobreza, 1,0% desde línea de pobreza hacia arriba¹².

TDC: ha sido reportado como uno de los TND más frecuentes con prevalencia de 5-6% en niños en edad escolar¹⁴.

ETIOLOGÍA

Los TND son inherentemente multicausales y si bien tienen un sustrato biológico importante, se producen como resultado de una compleja interacción de factores genéticos y ambientales.

Como tal, su estudio requiere de integrar diferentes niveles de análisis desde la genética, epigenética, neurofisiología, neuroimágenes y psicosociales. A través de la epigenética y otros mecanismos, el funcionamiento cerebral se remodela para adaptarse a condiciones ambientales particulares, emergiendo propiedades que conducen a adaptaciones saludables o patológicas¹⁵. A la base de los TND existe alguna disrupción del desarrollo cerebral que en ocasiones obedece a un factor etiológico claramente identificable como ocurre con algunos síndromes genéticos (síndrome de X-Frágil, síndrome de Down), síndrome alcohol-fetal, prematuridad extrema, infecciones congénitas o encefalopatías epilépticas precoces; sin embargo, con frecuencia se trata de alteraciones más discretas a las cuales hemos accedido especialmente a través de los dinámicos y recientes avances en genética y epigenética¹⁶.

El componente genético es fuerte; la heredabilidad entendida como la proporción de la variabilidad fenotípica de una población que puede ser explicada por el genotipo¹⁷ es elevada en los TND; para TEA se estima entre 70-90%, TDAH 76%¹⁸; en trastornos de tics hay concordancia entre 25-50% en estudios de gemelos y 77% en estudios de agrupamiento familiar con base poblacional¹⁹; en TAp y en particular dislexia, 40-60%^{20,21}.

La arquitectura genética es compleja y heterogénea y comprende una amplia gama de alteraciones. En primer lugar, están las mutaciones raras de alta penetrancia en uno o varios genes y las variaciones en el número de copias, ambas de baja frecuencia en la población dada su selección negativa. Cabe señalar que incluso dentro de los grupos que comparten alguna de estas alteraciones claramente definidas y que se presumen homogéneos, la variabilidad de la expresión fenotípica es amplia. En síndrome de Down, por ejemplo, se describen diferencias individuales a todos

los niveles: genético, celular, neural, cognitivo, conductual y ambiental; la capacidad cognitiva puede variar entre una discapacidad cognitiva profunda hasta un CI entre 70 y 80, con perfiles neuropsicológicos diferenciados. A estas diferencias contribuirían las características del desarrollo cerebral temprano, variaciones en otros genes que interactúan con genes del cromosoma 21, regulación epigenética, patrones de sueño y características del entorno, entre otras²².

Por otra parte, están las variaciones comunes con pequeña magnitud de efecto individual, pasando por variaciones raras, otras alteraciones estructurales y modificaciones genéticas aún no bien caracterizadas.^{23,24} En la situación más frecuente de una carga compleja de muchas variantes comunes, en su mayoría polimorfismos de un solo nucleótido, cada una conferiría un pequeño aumento del riesgo de presentar el trastorno, de modo tal que los sujetos diagnosticados clínicamente corresponderían al extremo de un espectro de comportamientos influidos genéticamente en toda la población²⁵. Como ejemplo, en la dislexia, definida por alteraciones en funciones específicas, no hay un gen único que la determine, sino muchos genes que actúan de forma probabilística contribuyendo cada uno con un efecto de pequeña magnitud a su etiología²⁶. Los estudios genéticos del comportamiento, realizados en gemelos mono y dicigóticos, demuestran heredabilidad bivariada, por ejemplo dislexia y TDAH, e incluso multivariada entre condiciones. Esta heredabilidad bivariada, referida a la proporción en que genes con puntuaciones extremas para un rasgo influyen en las puntuaciones para otro rasgo, apoya el solapamiento genético entre condiciones, que subyacería a su co-ocurrencia²⁷. Hallazgos similares han sido demostrados en estudios de familias, de gemelos y en estudios de asociación de genoma completo para TDAH y TEA^{28,29}.

Otra área de investigación en la cual se ha invertido gran esfuerzo es en identificar vías moleculares convergentes que agrupen a este amplio y variado número de mutaciones genéticas, en categorías que compartan un impacto análogo en el neurodesarrollo y que nos permitan explicar similitudes fenotípicas. La mirada emergente señala que a diferencia del paisaje marcadamente heterogéneo que surge desde una perspectiva centrada en los genes, cuando se pone el foco en los procesos moleculares y vías afectadas se observa un mayor grado de convergencia funcional, en particular en procesos de regulación epigenética de la expresión génica, *splicing* alternativo, regulación de la traducción y actividad sináptica^{16,25,30}. Esta convergencia funcional sería válida para comprender TND y otros trastornos psiquiátricos. Las mutaciones en genes reguladores de cromatina y factores de transcripción ocupan un lugar destacado entre las causas genéticas más comunes de los TND³¹. Esto constituye un primer paso hacia dilucidar los vínculos fenotípicos más amplios entre diversos TND, subrayando la importancia de identificar las redes compartidas de regulación génica, para conformar una mejor clasificación de

los trastornos cerebrales y desarrollar nuevos potenciales blancos terapéuticos^{16,25}.

A la complejidad genética y funcional antes señalada, se agrega la contribución concomitante de un amplio rango de factores ambientales que tienen la capacidad de influir y modificar los procesos del neurodesarrollo en etapas tempranas. En otro artículo de este número, se ha revisado el proceso del neurodesarrollo, su vulnerabilidad a noxas externas y los principales agentes nocivos³². Estos incluyen factores maternos desde el período prenatal, tales como estado nutricional, equilibrio hormonal, infecciones, fertilización asistida, infección materna/activación inmune fetal, estrés materno/estrés fetal, depresión materna, abuso de sustancias (alcohol, tabaco), exposición a fármacos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ácido valproico), hasta variables del entorno próximo: familia, ambiente físico, tóxicos ambientales y del entorno psicosocial y cultural³².

PERFIL EVOLUTIVO

Los TND no se limitan a la niñez o adolescencia, su perfil evolutivo suele ser estable en el tiempo y si bien a lo largo de la vida sus manifestaciones se modifican de acuerdo a los cambios madurativos o se enmascaran por mecanismos compensatorios, persisten uno o más rasgos distintivos hasta la vida adulta. De aquí la propuesta de denominarlos “condiciones” en lugar de “trastornos”. En el caso de TDAH es conocido que con frecuencia la hiperactividad se reduce o se resuelve alrededor de la pubertad, sin embargo en al menos dos tercios de los casos, las otras manifestaciones cardinales continúan ocasionando déficit hasta la edad adulta; esto ha llevado a ajustar los síntomas requeridos para el diagnóstico en adolescentes y adultos³³. En los trastornos de tics crónicos (TTC), se estima que en un tercio de las personas, los tics desaparecen hacia la adultez, sin embargo su calidad de vida puede afectarse por la alta tasa de comorbilidad con otros trastornos neuropsiquiátricos como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) 50,0% y TDAH 54,3% así como por secuelas psicosociales derivadas de la estigmatización o el acoso^{34,35}. En personas TEA de funcionamiento cognitivo normal, es una situación común que en la vida adulta la sintomatología central persista en un nivel sub-umbral y sin embargo, haya comorbilidades psiquiátricas o déficit funcionales significativos. Un elevado porcentaje, sobre dos tercios, refiere temores y estrés, presentan ansiedad y depresión y solamente alrededor de un tercio participa en la fuerza laboral³⁶.

COMORBILIDADES, SOBREPOSICIÓN DE CONDICIONES Y MANIFESTACIONES EN TND

La comorbilidad es más bien la regla que la excepción en personas con TND, las presentaciones con un diagnóstico único y sin complicaciones son relativamente raras. Comorbilidad se ha referido tradicionalmente a la presencia simultánea o coexis-

tencia de dos o más trastornos crónicos que se relacionan estadísticamente entre sí, sin embargo, los estudios longitudinales muestran que la comorbilidad también puede darse en forma secuencial, de manera que la presencia de un trastorno aumenta la probabilidad de desarrollar otro en el futuro. Por ejemplo, recibir un diagnóstico de un trastorno de lenguaje en la edad pre-escolar, aumenta la probabilidad de presentar un trastorno específico del aprendizaje en lecto-escritura u otros TND más adelante³⁷.

Las comorbilidades tienen orígenes diversos, podrían surgir de un riesgo genético compartido entre un TND y una carga genética no relacionada con el mismo (como sería TEA y TDAH), podría tratarse de otra manifestación de una etiología común (como sería DI y epilepsia), podría ser simplemente una asociación fortuita (tics y diabetes mellitus) o, como se ha planteado recientemente, podría tratarse de una manifestación tardía de un factor causal independiente sobre un TND³⁸. Esta noción -cerca desde la intuición clínica- de alteraciones inespecíficas del desarrollo neuronal, heredadas o adquiridas, que aumentan el impacto de susceptibilidades genéticas específicas para la presentación de un TND contribuyendo a su causa, no ha sido resaltada en la literatura sobre comorbilidad y tiene implicaciones significativas tanto para la intervención personalizada como para la investigación futura. En particular para TEA, se ha propuesto que la comorbilidad surgiría por una co-ocurrencia fortuita con una carga causal independiente (no TEA) que amplifica el riesgo para TEA. Esto último ocurriría pre o postnatalmente y resultaría en que la condición independiente coexistente (sintomatología ansiosa, crecimiento cerebral temprano, déficits de coordinación motora o TDAH) aporta al riesgo acumulativo, resultando en una carga TEA total que excede el umbral para el diagnóstico³⁸.

Existe una correlación marcada entre severidad y comorbilidad; la probabilidad de comorbilidad es mucho mayor en condiciones más severas³⁹.

Como muestra la Tabla 2, la comorbilidad entre TNDs y con otros trastornos neurológicos y psiquiátricos es elevada; ejemplos característicos son la comorbilidad entre TEA y TDAH, entre TDAH y TAp (entre 20-40% de niños TDAH tienen dislexia), entre TL y Dislexia, entre TDC y Trastornos Específicos del Aprendizaje (un 85% de niños TDC tendrían TEAp)⁴⁰. En la misma dirección la presencia de DI o TL es tan frecuente e incidente para el tratamiento, evolución y pronóstico de TEA, que su existencia debe señalarse como un especificador del diagnóstico.

Una situación frecuente es que la presentación clínica exceda los criterios diagnósticos de una condición, extendiéndose hacia manifestaciones de otro TND, como sería un niño con TDAH que presenta una hiperreactividad sensorial, síntoma constituyente del dominio diagnóstico B de TEA, pero sin satisfacer los crite-

rios diagnósticos para TEA o, cuando estamos en presencia de manifestaciones que traspasan los límites de la categoría TND, como sería el caso de sintomatología ansiosa en un niño TDAH o con DI. **Que esta sintomatología no cumpla criterios para establecer un segundo diagnóstico, no significa que deba ser descartada o subvalorada** tanto a la hora de diseñar un plan de tratamiento, como de tomar la oportunidad que se nos regala de delinear fenotipos especiales o subtipos, que determinen abordajes particulares o pronósticos diferentes. Como dijo Kanner y lo hemos aprendido de nuestros maestros **“los pacientes no leen los libros”**. Por esta misma razón nuestros diagnósticos deben ser descriptivos, enumerando los déficit o conductas desadaptativas sobre las que es necesario intervenir. Para compensar esta dificultad, el DSM-5 incluye un conjunto de dimensiones sintomáticas transversales (*cross-cutting symptoms*) que permiten proporcionar un cuadro clínico más completo, identificando áreas de impacto significativo para el tratamiento y pronóstico sin agregar diagnósticos adicionales. La versión para niños entre 6-17 años considera 12 dominios: síntomas somáticos, problemas de sueño, inatención, depresión, enojo, irritabilidad, manía, ansiedad, psicosis, conductas/pensamientos repetitivos, uso de sustancias e ideación/intentos suicidas, buscando su presencia en las últimas dos semanas¹.

Es reconocido que tanto las comorbilidades médicas como las psiquiátricas significan una mayor carga de enfermedad para la persona, se asocian a mayores demandas de servicios de salud y en general a peor pronóstico⁴¹. Por otra parte, algunos perfiles sintomáticos tendrían resultados psicopatológicos y funcionales específicos, como la presencia de problemas conductuales en niños TDAH, asociados a conducta antisocial en la adolescencia, o que personas TEA cuenten con adecuados recursos cognitivos y de lenguaje como factor de mejor pronóstico adaptativo. La adecuada evaluación clínica y la correcta valoración de compromiso en diferentes áreas de funcionamiento, incluidas las comorbilidades médicas y psiquiátricas, nos permitirán definir apropiadamente la carga de enfermedad de cada paciente, asimismo dimensionar la magnitud y especificidad de los tratamientos que requiere para así tomar decisiones acertadas.

NUEVAS PERSPECTIVAS

En la última década se han levantado voces críticas que alertan a no descansar excesivamente en criterios y categorías de diagnóstico que serían una camisa de fuerza para avanzar en la investigación de los TND, en la comprensión de los mecanismos subyacentes y en la búsqueda de la mejor vía para abordarlos. Así, han surgido enfoques que proponen sustituir la nosología en uso por nuevos modelos, como los dimensionales y transdiagnósticos. El transdiagnóstico supone una nueva forma de entender y de tratar los trastornos mentales. En lugar de centrarse en lo específico y diferencial de cada uno de ellos, su

Tabla 2. Trastornos del neurodesarrollo: prevalencias, razón Hombres:Mujeres y comorbilidades^{1,3,9}

	Prevalencia	Razón H:M	Comorbilidad otros TND	Comorbilidad T. Neurológicos	Comorbilidad T. Psiquiátricos
Discapacidad Intelectual	1% Variable según grupo etario		-TDAH -T. Espectro Autista -T. Movimientos estereotípicos	Parálisis cerebral Epilepsia Déficit sensoriales	T. Depresivos T. Ansiedad
T. Lenguaje	3-8%	1,33:1			
T. Espectro Autista	1-2,8%	3,5:1		T. Sueño T. Alimentación Epilepsia	T. Ansiedad T. Depresivo
TDAH	5-10% niños 2,5% adultos	2:1	-T. Específico Aprendizaje - T. Tics -TEA		TOD T. Conducta DMRD TOC
T. Específico Aprendizaje	5-15% en niños	1,6:1	-TDAH -T. Lenguaje (50%) -TDC -TEA		T. Ansiedad T. Depresivo TBP
T. Desarrollo Coordinación	5-6% entre 5-11 años	2:1-7:1	-T. Lenguaje -T. Específico Aprendizaje (85%) -TDAH (50%) -TEA	Sd. Hiperlaxitud articular	<i>-Disruptive and emotional behavior problems</i>
T. Movimientos Estereotípicos	3-4% 4-16% en DI	2:1-3:1	-DI	Sd Neurogenéticos	
T. Tics			-TDAH		TOC
T. Tourette	3-8/1000 en niños	2:1-4:1	-TDAH (53%)		TOC (50%)

atención se localiza en lo que tienen en común, en los procesos psicológicos que subyacen a muchos de ellos, logrando así capturar la heterogeneidad multinivel observada entre individuos y que a la vez permitan avanzar hacia los objetivos de la medicina de precisión. Algunos de ellos se delinear someramente a continuación.

Desde el National Institutes of Health (NIH) se lanzó hace 10 años una iniciativa con un enfoque desde las neurociencias para definir trastornos mentales y acercarse a su etiología neurobiológica a través de la identificación de "criterios de dominios para la investigación" (en inglés *research domain criteria* (RDoC))^{42,43}. RDoC representa un enfoque traslacional, potenciando la interacción entre disciplinas, para considerar la psicopatología en términos de desregulación y disfunción en aspectos fundamentales de la conducta⁴⁴. Su marco es una infraestructura centrada en la teoría del conocimiento que divide la complejidad de la salud mental en seis dominios supraordenados: sistemas de valencia positiva,

sistemas de valencia negativa, sistemas cognitivos, sistemas para el proceso social, sistemas de excitación/modulación y sistemas sensoriomotores, cada uno de ellos dividido en una serie de constructos y subconstructos (p. ej, los sistemas cognitivos consideran seis constructos: atención, percepción, memoria de trabajo, memoria declarativa, lenguaje y control cognitivo) posibles de ser investigados en diferentes unidades de análisis: genes, moléculas, células, circuitos, fisiología, comportamiento, autoinformes y paradigmas⁴⁵. Este marco de trabajo ha sido exitoso en desplazar la investigación desde categorías diagnósticas basadas en síntomas, hacia biotipos, avanzando en la identificación de biomarcadores sensibles a diferencias dimensionales que acercan a identificar riesgos, proporcionando oportunidades de tratamiento preventivo. En el área del neurodesarrollo destacan los progresos realizados en TDAH, irritabilidad infantil y TEA, que aportan a desentrañar la heterogeneidad clínica y acercan a intervenciones preventivas/precoces dirigidas a la psicopatología emergente o subumbral^{39,44}.

Otro enfoque alternativo, dimensional y transdiagnóstico, relacionado conceptualmente con RDoC, es el llevado adelante por el grupo CALM^{46,47} que pone el énfasis en la importancia de los factores continuos que abarcan toda la gama de funcionamiento, desde el adaptativo hasta el inadaptado, que atraviesan las categorías tradicionales de los TND. A partir de la premisa que diferentes mecanismos fisiopatológicos subyacentes aportan en diferente medida a los distintos TND y se propone que el neurodesarrollo puede aprehenderse mejor en términos de múltiples dimensiones continuas relacionadas con la cognición, el comportamiento o la neurobiología, con niveles graduados que van desde el funcionamiento típico hasta el atípico.

A partir de síntomas/características significativas que tengan una continuidad en la población, se definen dimensiones transdiagnósticas que correspondan a constructos amplios y se generan escalas continuas a lo largo de las cuales es posible localizar a los individuos. Entre las dimensiones propuestas están: hiperactividad/impulsividad, inatención, comunicación social, funcionamiento ejecutivo, procesamiento fonológico.

De este modo, en lugar de una clasificación única y “desde arriba” de un trastorno convencional, se conceptualizan múltiples continuidades de características que se superponen. Se plantea que reconocer y determinar el grado de disfunción de estas dimensiones, con frecuencia asociadas a TDAH, TEA, TAp, TL, trastorno de comunicación social, nos permitiría una mejor comprensión, evaluación y tratamiento de los niños con TNDs⁴⁶.

Por último, nos referimos a la aproximación de agrupamiento (*clustering*), en este caso lo que se postula es desentrañar la heterogeneidad avanzando hacia los objetivos de la medicina de precisión. Se deja atrás la idea de “*one size fits all*” (“talla única”), reconociendo subgrupos “significativos” al interior de categorías definidas, por ejemplo, TEA, ya sea desde sus trayectorias de desarrollo, características fenotípicas específicas o identificando constelaciones de características cognitivas, conductuales, neurales o genéticas. Es necesario reconocer que, dado que la heterogeneidad en TEA forma parte de una heterogeneidad más amplia entre las condiciones del neurodesarrollo, el enfoque descrito anteriormente puede aplicarse de forma similar cuando el autismo se estudia dentro de un marco transdiagnóstico que abarca múltiples diagnósticos. Uno de los principales beneficios de este abordaje es avanzar hacia tratamientos de precisión; las recomendaciones recientes de buenas prácticas destacan específicamente la necesidad crítica de avanzar en identificar factores que expliquen la heterogeneidad en la respuesta a tratamientos, con el fin de individualizar en mejor forma los enfoques de tratamientos e intervenciones, y para dirigirse de modo más preciso a los cambios en la sintomatología *core* o funcionalmente problemática⁴⁸. La estrategia más productiva para avanzar en esta línea, sería el análisis de macrodatos o datos masivos (*big data* en inglés) que cumplieren con las características de ser **amplios**, en el sentido de

reunir muchos casos ($n > 1000$), y de **ser profundos**, es decir que recolecten para cada individuo información de diferentes niveles de análisis^{49,50}. Desde estos análisis es posible construir modelos “supervisados”, a partir de distinciones o dimensiones predichas teóricamente. Sin embargo, cada vez será más importante complementarlos con descubrimientos no supervisados basados en datos que surjan de distinciones desconocidas y multivariadas aportadas por estos macrodatos.

Estas nuevas perspectivas ofrecen un camino promisorio para la investigación en el campo de los TNDs, y asimismo ventajas en tanto amplían nuestra evaluación clínica y accedemos a un perfil de fortalezas y dificultades, incluyendo necesidades potenciales que no son parte de una categoría diagnóstica determinada, y que permiten orientar en forma personalizada y más precisa los tratamientos e intervenciones.

CONCLUSIONES

Los TND son un conjunto de condiciones crónicas altamente prevalentes que afectan la vida de numerosos niños y adolescentes, sus familias y comunidades. Nuestra comprensión actual de este grupo de condiciones reunidas bajo la denominación de TND y los sistemas de clasificación disponibles, proporcionan un marco de utilidad clínica en cuanto a disponer de un lenguaje y una aproximación comunes en el diagnóstico de pacientes con TND y sus familias, en cuanto a llevar cabo un proceso de toma de decisiones de tratamiento y a facilitar el acceso al mismo. Por otra parte, se dispone de un cuerpo de conocimiento que permite entregar psicoeducación y ayudar a dar sentido a las experiencias difíciles de nuestros pacientes.

Al mismo tiempo, los profesionales que trabajan en neurodesarrollo deben reflexionar y reconocer las limitaciones y transitoriedad de estas categorías diagnósticas a la hora de evaluar y tratar a sus pacientes y buscar enfoques que los trasciendan. Cuando la evaluación clínica se estructura preferentemente en torno a criterios diagnósticos fijos diseñados para comprobar la presencia de síntomas clave, es fácil que se pasen por alto otras características potencialmente importantes. En este sentido, reducir nuestra adherencia a una evaluación centrada en establecer un diagnóstico y acercarnos a un enfoque transdiagnóstico, proporciona una base más amplia para acercarnos a las reales necesidades del niño, independientemente de si éstas se alinean con un diagnóstico particular de TND.

En suma, se debe cultivar un pensamiento clínico flexible y crítico, distinguir TNDs sin perder de vista la perspectiva dimensional y transdiagnóstica, considerar la carga de psicopatología y multimorbilidad, evaluar el contexto (familiar, educacional, social, recursos) y mantener la mirada evolutiva del cambio permanente. Así, privilegiando un enfoque centrado en el niño

-en contraposición al centrado en el diagnóstico- podremos informarnos sobre las dos preguntas principales que los profesionales nos formulamos: ¿cuáles son los puntos fuertes y las

dificultades de este niño? y ¿cómo podemos aportar para que desarrolle de manera óptima sus potencialidades y logre su mejor trayectoria de desarrollo?

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DMS-5*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):339-346. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30376-5.
- International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11). The global standard for diagnostic health information. Disponible en: <https://icd.who.int/en>
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV*. 4th ed., American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
- Angold A, Link Egger H. Psychiatric Diagnosis in Preschool Children. En: DelCarmen-Wiggins R, Carter A. eds. *Handbook of Infant Development*. Oxford:University Press, 2004, pp 123-182.
- Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, Vieta E, Maj M, et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC Med*. 2020;18(1):21. doi: 10.1186/s12916-020-1495-2.
- Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(1):65-72. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq.
- Francés L, Quintero J, Fernández A, Ruiz A, Caules J, Fillon G, et al. Current state of knowledge on the prevalence of neurodevelopmental disorders in childhood according to the DSM-5: a systematic review in accordance with the PRISMA criteria. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2022;16(1):27. doi: 10.1186/s13034-022-00462-1.
- Fombonne E. Editorial: The rising prevalence of autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(7):717-720. doi: 10.1111/jcpp.12941.
- Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, Yusuf A, Shih A, ElSabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*. 2022;15(5):778-790. doi: 10.1002/aur.2696.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/chapter/Context>.
- America's Children and the Environment (ACE), third edition, updated August 2019: Health Neurodevelopmental Disorders Disponible en: <https://www.epa.gov/americaschildrenenvironment/ace-health-neurodevelopmental-disorders>
- De La Barra F, Vicente B, Saldivia S, Melipillán R. Estudio de epidemiología psiquiátrica en niños y adolescentes en Chile: Estado actual. *Rev Med Clin Condes*, 2012;23:521-529.
- Blank R, Barnett AL, Cairney J, Green D, Kirby A, Polatajko H, et al. International clinical practice recommendations on the definition, diagnosis, assessment, intervention, and psychosocial aspects of developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(3):242-285. doi: 10.1111/dmcn.14132.
- Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R, Narrow WE, Reed GM. Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest*. 2017;18(2):72-145. doi: 10.1177/1529100617727266.
- Kaufman W. *Genetics and neurodevelopmental disorders: Impact and challenges in diagnosis, treatment, and prognosis*. [Genética y trastornos del neurodesarrollo: impacto y desafíos en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico]. *Rev Med Clin Condes*. 2022;33(5).
- Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, Lander ES. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(4):1193-1198. doi: 10.1073/pnas.1119675109.
- Sadee W, Hartmann K, Seweryn M, Pietrzak M, Handelman SK, Rempala GA. Missing heritability of common diseases and treatments outside the protein-coding exome. *Hum Genet*. 2014;133(10):1199-1215. doi: 10.1007/s00439-014-1476-7.
- Heiman GA, Rispoli J, Seymour C, Leckman JF, King RA, Fernandez TV. Empiric Recurrence Risk Estimates for Chronic Tic Disorders: Implications for Genetic Counseling. *Front Neurol*. 2020;11:770. doi: 10.3389/fneur.2020.00770.
- Raskind WH, Peter B, Richards T, Eckert MM, Berninger VW. The genetics of reading disabilities: from phenotypes to candidate genes. *Front Psychol*. 2013;3:601. doi:10.3389/fpsyg.2012.00601.
- Sanfilippo J, Ness M, Petscher Y, Rappaport L, Zuckerman B, Gaab N. Reintroducing Dyslexia: Early Identification and Implications for Pediatric Practice. *Pediatrics*. 2020;146(1):e20193046. doi: 10.1542/peds.2019-3046.
- Karmiloff-Smith A, Al-Janabi T, D'Souza H, Groet J, Massand E, Mok K, et al. The importance of understanding individual differences in Down syndrome. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-389. doi: 10.12688/f1000research.7506.1.
- Wanke KA, Devanna P, Vernes SC. Understanding Neurodevelopmental Disorders: The Promise of Regulatory Variation in the 3'UTRome. *Biol Psychiatry*. 2018;83(7):548-557. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.11.006.
- Iakoucheva LM, Muotri AR, Sebat J. Getting to the Cores of Autism. *Cell*. 2019;178(6):1287-1298. doi:10.1016/j.cell.2019.07.037
- Cheroni C, Caporale N, Testa G. Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. *Mol Autism*. 2020;11(1):69. doi:10.1186/s13229-020-00370-1.
- Bishop DV. Genes, cognition, and communication: insights from neurodevelopmental disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1156(1):1-18. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04419.x.
- van Bergen E, van der Leij A, de Jong PF. The intergenerational multiple deficit model and the case of dyslexia. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:346. doi: 10.3389/fnhum.2014.00346.
- Reiersen AM, Constantino JN, Grimmer M, Martin NG, Todd RD. Evidence for shared genetic influences on self-reported ADHD and autistic symptoms in young adult Australian twins. *Twin Res Hum Genet*. 2008;11(6):579-585. doi: 10.1375/twin.11.6.579.
- Rommelse NN, Franke B, Geurts HM, Hartman CA, Buitelaar JK. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):281-295. doi: 10.1007/s00787-010-0092-x.
- Legue M. Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el

- neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. [Relevance of epigenetic mechanisms during normal neurodevelopment and consequences of their alterations]. *Rev Med Clin Condes*. 2022;33(4):347-357. doi: 10.1016/j.rmclc.2022.07.001.
31. SFARI GENE. Simons Foundation Autism Risk Initiative. Disponible en: <https://gene.sfari.org/>
 32. Forster J, López I. Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto. [Human neurodevelopment: A continuous change process of an open and context-sensitive system]. *Rev Med Clin Condes*. 2022;33(4):338-346. doi: 10.1016/j.rmclc.2022.06.001.
 33. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020. doi: 10.1038/nrdp.2015.20.
 34. Bloch MH, Leckman JF. Clinical course of Tourette syndrome. *J Psychosom Res*. 2009;67(6):497-501. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.09.002
 35. Singer HS. Tics and Tourette Syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(4):936-958. doi: 10.1212/CON.0000000000000752.
 36. Poon KK, Sidhu DJ. Adults with autism spectrum disorders: a review of outcomes, social attainment, and interventions. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30(2):77-84. doi:10.1097/YCO.0000000000000306.
 37. Miniscalco C, Nygren G, Hagberg B, Kadesjö B, Gillberg C. Neuropsychiatric and neurodevelopmental outcome of children at age 6 and 7 years who screened positive for language problems at 30 months. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(5):361-366. doi: 10.1017/S0012162206000788.
 38. Hawks ZW, Constantino JN. Neuropsychiatric "Comorbidity" as Causal Influence in Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(2):229-235. doi: 10.1016/j.jaac.2019.07.008.
 39. Clark LA, Watson D, Reynolds S. Diagnosis and classification of psychopathology: challenges to the current system and future directions. *Annu Rev Psychol*. 1995;46:121-53. doi: 10.1146/annurev.ps.46.020195.001005.
 40. Pauc R. Comorbidity of dyslexia, dyspraxia, attention deficit disorder (ADD), attention deficit hyperactive disorder (ADHD), obsessive compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome in children: a prospective epidemiological study. *Clin Chiropr*. 2005;8(4):189-198. doi:10.1016/j.clch.2005.09.007.
 41. Casanova MF, Frye RE, Gillberg C, Casanova EL. Editorial: Comorbidity and Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2020;11:617395. doi:10.3389/fpsy.2020.617395.
 42. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 2013;11:126. doi:10.1186/1741-7015-11-126.
 43. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014;13(1):28-35. doi:10.1002/wps.20087.
 44. Pacheco J, Garvey MA, Sarampote CS, Cohen ED, Murphy ER, Friedman-Hill SR. Annual Research Review: The contributions of the RDoC research framework on understanding the neurodevelopmental origins, progression and treatment of mental illnesses. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022;10.1111/jcpp.13543. doi:10.1111/jcpp.13543.
 45. National Institute of Mental Health. Research Domain Criteria. <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/rdoc-matrix>
 46. Astle DE, Holmes J, Kievit R, Gathercole SE. Annual Research Review: The transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022;63(4):397-417. doi:10.1111/jcpp.13481
 47. Holmes J, Mareva S, Bennett MP, Black MJ, Guy J. Higher-order dimensions of psychopathology in a neurodevelopmental transdiagnostic sample. *J Abnorm Psychol*. 2021;130(8):909-922. doi: 10.1037/abn0000710.
 48. Lord C, Charman T, Havdahl A, Carbone P, Anagnostou E, Boyd B, et al. *The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism*. *Lancet*. 2022;399(10321):271-334. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01541-5.
 49. Stevens E, Dixon DR, Novack MN, Granpeesheh D, Smith T, Linstead E. Identification and analysis of behavioral phenotypes in autism spectrum disorder via unsupervised machine learning. *Int J Med Inform*. 2019;129:29-36. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.05.006.
 50. Lombardo MV, Lai MC, Baron-Cohen S. Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. *Mol Psychiatry*. 2019;24(10):1435-1450. doi: 10.1038/s41380-018-0321-0.