

Comorbilidad en pacientes con trastornos del neurodesarrollo

Comorbidity in patients with neurodevelopmental disorders

Ramiro Jorge García García^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2681-0944>

María de los Ángeles Robinson Agramonte² <https://orcid.org/0000-0002-8879-3839>

¹Hospital pediátrico “Juan Manuel Márquez”, Servicio de Neuropediatría. La Habana, Cuba.

²Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), Departamento de Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ramirogg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El término trastornos del neurodesarrollo incluye diferentes combinaciones de deficiencias en las habilidades esperadas para la edad cronológica de un niño, considerando las esferas motoras, del lenguaje, la socialización, sensorial y el control de esfínter, y en los pacientes afectados pueden asociarse algunas enfermedades (comorbilidad).

Objetivo: Examinar las principales comorbilidades crónicas que pueden presentarse en pacientes con trastornos del neurodesarrollo.

Métodos: Las fuentes de búsquedas fueron las bases de datos computarizadas: PubMed, Ebsco, SciELO. Además, referencias identificadas en los artículos revisados y que se consideraron importantes y con validez científica. con diez años o menos de publicación, 42/59 se publicaron en los últimos cinco años. Se utilizaron para la búsqueda las palabras clave: trastornos del neurodesarrollo, desarrollo infantil, comorbilidad, trastorno autístico; en idioma español, inglés, o francés, en dependencia de la fuente

Resultados: Las comorbilidades más frecuentes, o importantes por su implicación en la vida de los pacientes con trastornos del neurodesarrollo son: la epilepsia, los trastornos de la audición y la visión, las enfermedades mentales, las dificultades en la deglución y el estado nutricional deficiente.

Consideraciones finales: La ocurrencia de comorbilidad en pacientes con trastornos del neurodesarrollo es frecuente, puede presentarse en el sistema nervioso o en otros sistemas del organismo y contribuye a que la calidad de vida de estos pacientes se afecte en mayor cuantía.

Palabras clave: trastornos del neurodesarrollo; desarrollo infantil; comorbilidad; trastorno autístico.

ABSTRACT

Introduction: The term “neurodevelopmental disorder” includes different combinations of deficiencies in the abilities expected for the chronological age of a child, taking into account the motor, speech, socialization, sensorial and sphincter control’s scopes, and in the affected patients can be related some diseases (comorbidity).

Objective: To examine the main chronic comorbidities that can present in patients with neurodevelopmental disorders.

Methods: The search sources were computerized databases as: PubMed, Ebsco, SciELO; also references identified in the reviewed articles and that were considered as important and with scientific validity, with ten or less years of being published. 42 of 59 were published in the last five years. There were used for the search the following keywords in Spanish, English and French languages, depending on the source: neurodevelopmental disorders, children development, comorbidity, autistic disorder.

Results: The most frequent comorbidities or the ones which are important due to their impact in the life of patients with neurodevelopmental disorders are: epilepsy, audition and sight disorders, mental conditions, deglutition difficulty and poor nutritional state.

Final considerations: The occurrence of comorbidity in patients with neurodevelopmental disorders is frequent; it can be present in the nervous system or in other systems of the body, and it contributes for the life quality of these patients being less affected.

Keywords: neurodevelopmental disorders; children development; comorbidity; autistic disorder.

Recibido: 04/04/2020

Aprobado: 26/05/2020

Introducción

Desde el momento de la concepción, la implantación del embrión y la formación y separación de las capas germinales, pueden ocurrir muchos sucesos que afecten el desarrollo posterior del ser humano;⁽¹⁾ en general, los acontecimientos pueden ocurrir durante el periodo embrionario o fetal y limitar el desarrollo infantil normal, el que según el descriptor en ciencias de la salud (DeCS),⁽²⁾ es la secuencia de maduración fisiológica y psicológica individual desde el nacimiento, sin inclusión de la adolescencia.

También son muchas las agresiones sobre el sistema nervioso que pueden suceder durante la multiplicación y diferenciación celular, mientras ocurre la migración de las neuronas hasta el correcto destino final, en el periodo de mielinización, del establecimiento de las conexiones precisas entre las neuronas (sinaptogénesis), o en la formación en cantidad o calidad de las sustancias neurotransmisoras, entre otras condiciones, y tener similar implicación.⁽¹⁾

Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la hipoxia, las infecciones, la diabetes gestacional, la hipertensión arterial durante el embarazo y el bajo peso materno, son las principales causas de daño antes del nacimiento, mientras que la hipoxia-isquemia, las infecciones y los traumatismos, son los eventos más frecuentes al momento de nacer o posteriormente; no obstante, debe considerarse siempre la posibilidad de que los trastornos metabólicos sean los responsables en etapas tempranas de la vida (errores congénitos del metabolismo), ya que, aunque son infrecuentes, algunos tienen la posibilidad de ser tratados de manera eficaz y por tanto, no deben ser obviados como una posible causa en la práctica clínica.⁽¹⁾

A su vez, la magnitud del daño estructural o funcional que estos mecanismos agresores pueden producir en el desarrollo y funcionamiento del cerebro -y que se constatan posteriormente durante la evaluación clínica del paciente- se encuentran, de manera general, en dependencia de la topografía de la agresión al sistema nervioso, de la causa que lo origina y de la indiscutible influencia del ambiente. Por supuesto, las consecuencias también son diferentes en relación con el momento en que ocurre la agresión, el tiempo de acción de la causa sobre el sistema nervioso y de la susceptibilidad de cada organismo, entre otras condiciones.^(3,4)

El término trastorno del neurodesarrollo incluye diferentes combinaciones de deficiencias en las habilidades esperadas para la edad cronológica de un niño en las esferas motoras, del lenguaje, la socialización, sensorial y el control de esfínter. No es un trastorno único, sino reúne a un grupo de estos con causas, manifestaciones clínicas, pronósticos y tratamientos, variables. En el caso de aquellos niños en que clínicamente se constata que no se han adquirido de manera adecuada las habilidades según la edad, o que se pierden algunas de las ya adquiridas, se habla comúnmente de trastornos del neurodesarrollo (TND) o del desarrollo psicomotor.^(3,4)

Específicamente, se denomina retardo o retraso del neurodesarrollo cuando no se han adquirido las habilidades (el más frecuente) y se utiliza el término de regresión del neurodesarrollo cuando se han perdido. Por tanto, siempre se debe precisar si las manifestaciones clínicas mejoran durante el transcurso del tiempo (en mayor o menor medida), o si el enfermo pierde habilidades evolutivamente y sin dudas, las comorbilidades son diferentes en cada una de estas situaciones.^(3,4)

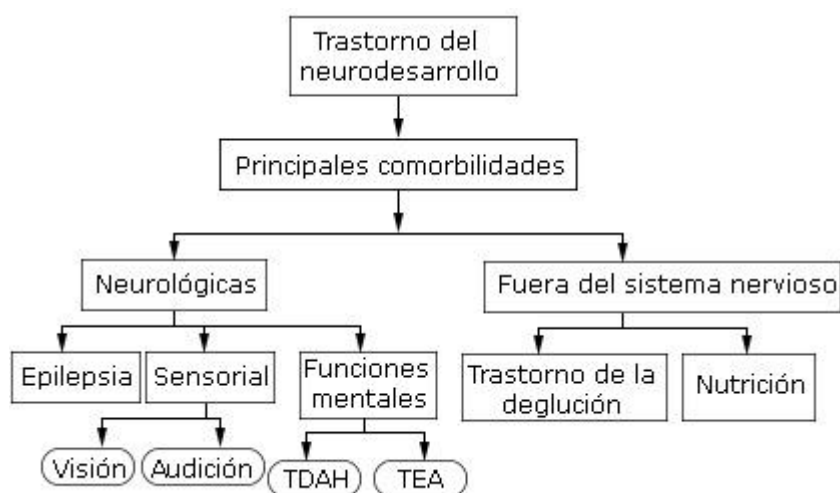
Siempre se debe considerar que el sistema nervioso está asociado -de una u otra manera- con el resto de los sistemas y órganos del cuerpo humano, e inclusive puede ejercer el control de sus funciones; entonces, no sorprende que coexistan en ocasiones disfunciones del sistema nervioso y como consecuencia trastornos funcionales de otros órganos o estructuras no pertenecientes al sistema nervioso, que constituyen comorbilidades (comorbilidades extraneurológicas). Por supuesto, las comorbilidades también pueden no relacionarse directamente con este mecanismo y simplemente concomitar enfermedades de causa diferente fuera del sistema nervioso.^(3,4)

En otras ocasiones las estructuras cerebrales dañadas pueden ser motivo, simultáneo o gradual, de otras enfermedades neurológicas/mentales (comorbilidad neurológica). En muchas oportunidades, lo que sucede es que existe una causa común que es la responsable del TND y a su vez, de otra enfermedad neurológica o mental. Las enfermedades determinadas genéticamente son un ejemplo.^(3,4)

El análisis de las manifestaciones en relación con las estructuras anatómicas "disfuncionales", las afectaciones localizadas en la corteza cerebral pueden explicar, por ejemplo, la asociación del TND con epilepsia. Cuando la lesión causal se relaciona con áreas funcionales específicas pueden justificar la aparición de disfasia, dislexia, digrafía, discalculia, trastornos del lenguaje

y de la visión, que incluso pueden formar parte del TND;⁽³⁾ de ahí que a veces sea difícil determinar en los pacientes con TND, cuáles son las manifestaciones incluidas en el diagnóstico y cuando pueden ser consideradas comorbilidad (figura).

El objetivo de este artículo es examinar las principales comorbilidades crónicas que pueden presentarse en pacientes con TND.



TDAH: Trastornos de la atención con hiperactividad; TEA: trastornos del espectro autista.

Fig. - Principales comorbilidades crónicas que pueden presentarse en los pacientes con trastorno del neurodesarrollo.

Métodos

Las fuentes de búsquedas fueron las bases de datos computarizadas: PubMed, Ebsco, SciELO. Además, referencias identificadas en los artículos revisados y que se consideraron importantes y con validez científica. con diez años o menos de publicación, 42/59 se publicaron en los últimos cinco años. Se utilizaron para la búsqueda las palabras clave: trastornos del neurodesarrollo, desarrollo infantil, comorbilidad, trastorno autístico; en idioma español, inglés, o francés, en dependencia de la fuente, y se utilizaron como operadores lógicos AND y OR, cuando fue necesario.

Resultados

Entre los indicadores de salud, uno de los más significativos es la calidad de vida del paciente. En algunos estudios se registra entre 20 y 50 % de disminución de la calidad de vida en un grupo de condiciones crónicas, entre las que se encuentran, entre otras, las personas con discapacidades motoras y epilepsia.⁽⁴⁾ A medida que se asocian otras enfermedades al TND, la calidad de vida del paciente indiscutiblemente empeora.

Definiciones y consideraciones diagnósticas

El término trastornos del desarrollo hace referencia al grupo de alteraciones o problemas que interfieren en la adecuada maduración y funcionamiento del niño y que se presentan desde el nacimiento o en la primera infancia. En la práctica clínica se diagnostican los TND cuando el paciente no tiene las habilidades esperadas, o las ha perdido, de acuerdo a su edad y son reconocidas cuando se exploran las siguientes esferas del neurodesarrollo: funciones motoras (motor grueso y motor fino), del lenguaje (de emisión, de recepción, o de ambos), la socialización, las funciones sensoriales y el control de esfínter, en diferentes combinaciones.⁽³⁾

¿Se debe considerar de manera similar como TND cuando solo se encuentra afectada una de las esferas del neurodesarrollo? Por ejemplo, un paciente con un trastorno primario del desarrollo del lenguaje tiene afectada una de las mencionadas esferas, entonces ¿debe considerarse que tiene un TND, o psicomotor, o referirse con mayor precisión a un trastorno específico del lenguaje?

Es importante considerar la afirmación de Artigas-Palláres y otros:⁽⁵⁾ “Los trastornos del neurodesarrollo no son entidades con límites precisos, sino que, por el contrario, se caracterizan por la heterogeneidad y el solapamiento entre ellos”

La cantidad de manifestaciones que se relacionan con el neurodesarrollo y sus límites imprecisos, como afirma Artigas-Palláres,⁽⁵⁾ influyen en las diferencias que existen entre los autores al considerar algunas de ellas como incluidas en el TND y en ocasiones como comorbilidad.

Principales comorbilidades neurológicas en los trastornos del neurodesarrollo

En general, cuando existe una afectación encefálica la consecuencia se manifiesta clínicamente como: un trastorno motor (que puede cumplir los criterios de parálisis cerebral o no), un retraso o regresión del neurodesarrollo (en los mayores como una discapacidad o

regresión intelectual), epilepsia, trastornos de la atención con hiperactividad, o síntomas y signos dependientes del área cerebral dañada (visión, audición, lenguaje, entre otras). La frecuencia de presentación de los principales síntomas y signos se comporta de disímiles maneras respecto a la prevalencia en la población en el mundo y de acuerdo a la región estudiada, entre otros factores.^(3,4,5,6,7,8)

Epilepsia

La epilepsia es un trastorno crónico (considerado recientemente como enfermedad) y que se caracteriza por crisis epilépticas recurrentes que pueden ser convulsivas o no, en las que se puede conocer o no su causa; las manifestaciones ocurren por descargas anormales de neuronas de la corteza cerebral. Recientemente se incluyen en el diagnóstico de epilepsia a enfermos con una sola crisis cuando cumple los criterios aceptados por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) en el año 2017.⁽⁹⁾

La prevalencia de la epilepsia es variable y en dependencia del lugar en que se estudie. La incidencia también es diferente entre los países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo; en España hay estudios en los que se reporta 62,6 casos de cada 100 000 habitantes/año y en los países de Latinoamérica los estimados son de 92,7-190 casos de cada 100 000 habitantes/año.^(10,11)

La epilepsia puede encontrarse como comorbilidad del TND y a su vez, ser su causante (encefalopatía epiléptica). La ocurrencia de ataques epilépticos se relaciona estrechamente con la afectación de las funciones psíquicas, motoras y adaptativas de las personas que la padecen.⁽¹²⁾

En la práctica, en algunas oportunidades es difícil precisar si el deterioro cognitivo, del aprendizaje, de la conducta, de las funciones motoras, del lenguaje y de la socialización, dependen de un daño cerebral causado por las crisis epilépticas clínicas o subclínicas no controladas, o si son debidos a la interacción entre una lesión inicial del sistema nervioso que produce estas manifestaciones del neurodesarrollo y también la epilepsia. Desde el siglo pasado se han publicado artículos que discuten estos aspectos y también consideran la posibilidad de afectación por el tratamiento empleado.^(12,13)

Independientemente de la secuencia de presentación de las manifestaciones, la epilepsia es el trastorno neurológico, de los considerados importantes, más frecuente en personas con discapacidad intelectual, y se notifica su presencia entre el 20 y 40 % de estos enfermos, que

es aproximadamente 30 veces más de lo que ocurre en la población general, lo que hace incluso más difícil su atención.⁽¹⁴⁾

Causas genéticas y trastornos del neurodesarrollo asociados a epilepsia

Tuchman y otros,⁽¹⁴⁾ se refieren a la asociación entre trastornos del neurodesarrollo y epilepsia y enfatizan en los factores genéticos que pueden influir negativamente en muchos procesos del desarrollo y en la función del cerebro, como son las canalopatías, las anomalías del desarrollo del sistema nervioso y en específico de los trastornos de la organización de la corteza cerebral. Además, hacen referencia a que las crisis epilépticas también pueden ser la causa de cambios en la liberación de neurotransmisores y de la expresión génica.

Algunas cromosomopatías presentan con frecuencia epilepsia asociada al TND y otras anomalías; como por ejemplo, el síndrome de X frágil y el síndrome de Down -por solo citar dos- en que se incluyen diversas manifestaciones clínicas como son las anomalías cardiovasculares, inmunodeficiencias, dismorfias, retraso del neurodesarrollo, y otros síntomas neuropsiquiátricos.^(15,16)

Muchas enfermedades en las que se han demostrado anomalías en genes específicos se acompañan de la combinación de los TND y epilepsia como manifestación frecuente. Entre estas se encuentran los síndromes neuroectodérmicos, como la esclerosis tuberosa, el síndrome de Sturge-Weber y la neurofibromatosis tipo 1. La lisencefalia tipo 1, con trastorno importante del neurodesarrollo y epilepsia intratable, asimismo, se ha relacionado con mutaciones de genes específicos. A su vez, mutaciones en el gen Xq22.3-q23 se asocia con esquisencefalia, y en el gen Fukutin (relacionado con la distrofia muscular congénita de Fukuyama).^(17,18)

Se conoce que también es frecuente la asociación de retraso mental ligado al cromosoma X con epilepsia. Existen más de 50 causas monogénicas de retraso mental (discapacidad intelectual) ligado al cromosoma X y se plantea la relación a nivel molecular que justifica la comorbilidad.⁽¹⁹⁾

Entre las enfermedades neurometabólicas hereditarias, algunas de las enfermedades mitocondriales son el mejor ejemplo de epilepsia asociada a TND (herencia mitocondrial), con evolución clínica de encefalopatía,⁽²⁰⁾ aunque no son las únicas enfermedades del grupo de las neurometabólicas que se comporta de esa manera.

Las canalopatías (ya mencionadas) constituyen la causa de un grupo importante de epilepsias y listar las canalopatías conocidas en la actualidad involucradas en la presencia de epilepsia y TND, sería hacer muy extenso este capítulo; solo mencionarlas como grupo parece suficiente.⁽²¹⁾

No obstante, al mencionar la genética y asociarla a la epilepsia se debe destacar que la influencia gen-ambiente es la principal causa.

Causas no consideradas primariamente genéticas y trastornos del neurodesarrollo asociados a epilepsia

Causas que actúan durante el periodo prenatal

Los trastornos motores constituyen una de las manifestaciones de mayor frecuencia y que más influye en el diagnóstico de los TND. Según Lorente Hurtado:⁽²²⁾

“La parálisis cerebral (PC) es la causa más frecuente discapacidad motora en la edad pediátrica y persistirá en la edad adulta”.

Su diagnóstico se basa en la presencia de trastornos del movimiento (paresia/plejía, movimientos involuntarios, o de la coordinación), del tono muscular y de la postura, adquiridos tempranamente en la vida y que no tiene carácter progresivo.

A su vez, Vázquez Vela y Vidal Ruiz ⁽²³⁾ afirman que:

“La parálisis cerebral (PC) es un problema de salud pública a nivel mundial, siendo la principal causa de la discapacidad infantil. La incidencia mundial ha permanecido estable durante los últimos años presentándose alrededor de 2 a 2.5 casos por cada 1 000 nacidos vivos”.

Lorente Hurtado ⁽²²⁾ precisa además, que: “El límite de edad para considerar un trastorno motor cerebral adquirido como PC es ambiguo (cerebro inmaduro), pero, en general, se aceptan los 2-3 primeros años de vida”, y que las causas que ocurren en el periodo prenatal son las más frecuentes en niños nacidos a término y entre estas, las de mayor frecuencia son: las infecciones intrauterinas, los procesos vasculares, y las malformaciones cerebrales de etiología diversa. Todas estas causas pueden motivar, además de los trastornos motores, discapacidad intelectual, retraso en otras esferas del neurodesarrollo, otras manifestaciones de disfunción focal del sistema nervioso y la aparición de epilepsia en algún momento de la vida.⁽²⁴⁾

Estas agresiones al sistema nervioso central (SNC) son capaces de producir daño irreversible en la sustancia blanca, en los ganglios basales y en la corteza cerebral, actuar como causa de TND y facilitar la ocurrencia de los mecanismos de epileptogénesis y en dependencia de la topografía y magnitud del daño, serán las manifestaciones clínicas, el tipo de ataque de epilepsia y la respuesta al tratamiento.^(23,24)

Causas que actúan durante el periodo perinatal y posnatal

Las principales causas en estos periodos son: la encefalopatía hipóxica-isquémica, la hemorragia intracraneal en los nacidos pretérmino, las infecciones, y los trastornos metabólicos (no se incluyen únicamente las enfermedades neurometabólicas). En el periodo posnatal los eventos que pueden ocurrir solo son responsables de 10 % de los síntomas y signos y en este tiempo se añaden como posible causa los traumatismos.⁽²³⁾

Las epilepsias que ocurren en relación con el daño cerebral en el periodo perinatal y que se presentan con crisis tempranamente en la vida, evolucionan con mayor frecuencia con epilepsia de difícil control y disfunción en el neurodesarrollo, que las que acontecen más tarde; por supuesto, se debe considerar el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas sintomáticas agudas con un pronóstico diferente. La susceptibilidad de afectación debido a la hipoxia-isquemia no es similar en todas las células cerebrales, ni en todas las zonas de la corteza cerebral; esa es la causa de que las manifestaciones cognitivas sean también frecuentes en los pacientes con este antecedente y asimismo las manifestaciones motoras.^(24,25,26)

Déficits sensoriales

El neurodesarrollo transcurre por varias etapas. Existe el llamado periodo crítico en el que se desarrolla una habilidad determinada y hay dos habilidades muy importantes para la relación del individuo con el entorno y por tanto, para el neurodesarrollo: la visión y la audición, que a su vez son necesarias para la continuación de los procesos relacionados con la “maduración” del sistema nervioso y la adquisición de nuevas habilidades. Ambas se desarrollan fundamentalmente en los primeros cinco meses de vida y cuando eso no ocurre adecuadamente, o se presentan afectaciones posteriores dentro de los primeros años de vida, entonces la recuperación total es menos probable.

Trastornos visuales

Las anomalías visuales en los niños con TND tienen una prevalencia de 13 a 25 % (errores de refracción, estrabismo, retinopatías).⁽²⁷⁾

La retinopatía de la prematuridad es una de las principales causas de ceguera en los niños y con frecuencia se relaciona con TND. La retinopatía ocurre en recién nacidos pretérmino y bajo peso, condiciones que se presentan cada vez con mayor frecuencia en todo el mundo y en relación con la menor mortalidad en estos casos. Por otra parte, los TND ocurren en 15 % de los recién nacidos pretérmino.⁽²⁰⁾

Según Ximena Katz:⁽²⁸⁾ “La prematuridad extrema constituye un riesgo importante para la función visual, no sólo por los efectos potencialmente devastadores para el ojo de la retinopatía del prematuro, que puede llegar a la ceguera, sino porque se asocia además al desarrollo de miopía, estrabismo y déficit visual cerebral”.

La miopía en los prematuros extremos se presenta en aproximadamente 30 % de los casos y en aquellos que no han presentado retinopatía óptica de la prematuridad, se puede detectar hasta en 10 %, y afecta consecuentemente el neurodesarrollo. La causa de la miopía en los prematuros es principalmente un cristalino demasiado grueso (con mucho poder dióptrico), lo que es una característica del ojo prematuro.^(27,28)

Trastornos de la audición

La hipoacusia bilateral y permanente se encuentra en aproximadamente 1 por cada 1 000 nacidos vivos. La prevalencia de sordera en niños con TND es de 18 %. Entre las causas de trastornos de la audición en los niños se encuentra el uso de medicamentos ototóxicos en el periodo perinatal, la hiperbilirrubinemia, el bajo peso al nacer, la sepsis, la hemorragia peri/intraventricular del recién nacido, y se relaciona con la necesidad de ventilación mecánica. Todos estos factores de riesgo constituyen también factores de riesgo para otras manifestaciones de los TND.⁽²⁹⁾

La hipoacusia es causa de trastorno del lenguaje debido a la afectación del órgano receptor de los sonidos. Puede ser la causa del retraso en el desarrollo (por ejemplo, del lenguaje) pero además puede ser un trastorno “acompañante” en el retraso o regresión en el desarrollo infantil,

Trastornos de las funciones mentales

Trastornos de la atención con hiperactividad

El trastorno de la atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los más frecuentes que afectan la calidad de vida de los pacientes, junto a la epilepsia, y también se considera uno de los trastornos más frecuentes con una prevalencia entre 5,9-7,1 % en niños y adolescentes

y 5 % en adultos jóvenes. La inclusión entre los TND sugiere la causa subyacente y el carácter evolutivo del trastorno del neurodesarrollo.^(30,31)

El TDAH se encuentra asociado a algunos cuadros genéticos como la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis tipo 1, los síndromes velo-cardio-facial, X-Frágil y Prader-Willi,⁽²²⁾ todos con manifestaciones de las funciones cognitivas afectadas en diferente magnitud. Algunos estudios han demostrado una heredabilidad compartida entre diferentes TND y justifican el hallazgo y destacan que la comorbilidad del TDAH con otros TND está presente en 60-70 % de los casos. Dentro del apartado ‘trastornos del neurodesarrollo’, destacan los específicos del aprendizaje, presentes en 45 % de los casos y el trastorno específico de la lectura parece mostrarse como muy frecuente. En las muestras de TDAH se detecta dislexia en 8-39 % de los individuos.^(15,16,30,31)

Otros trastornos coexistentes son: trastornos del lenguaje en 12 %, trastornos del desarrollo de la coordinación entre 33 - 47 %, y trastornos del espectro autista en 4,2 %. A su vez, varios estudios señalan la prevalencia de TDAH en el 8-16 % de pacientes con discapacidad intelectual.^(30,31)

Trastornos del espectro autista

Según Hervás Zúñiga y otros,⁽³²⁾ los trastornos del espectro autista (TEA) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos, tanto en su etiología como en su presentación clínica, que se inician en la infancia y duran toda la vida y que tienen en común la afectación en la comunicación social y la presencia de patrones repetitivos y restrictivos de la conducta. En los TEA es muy frecuente la asociación con otras enfermedades psiquiátricas, trastornos emocionales y otros TND.⁽³³⁾

Estudios que presentan el porcentaje de pacientes con TEA + TDAH, muestran cifras variables que incluyen entre 2,6 y 78 %.⁽³⁴⁾

Los resultados evidentemente muestran un rango muy amplio, coincidente en algunas ocasiones entre las publicaciones, pero con diferencias importantes en otras, y la variación se debe a las características de las edades incluidas, selección de casos y los criterios utilizados, entre otras causas. No obstante, es cierto que en todos, los TEA y TDAH se planean asociados frecuentemente a otros TND.

Manifestaciones clínicas de las principales comorbilidades extraneurológicas

Se presentan manifestaciones que ocurren finalmente por disfunción de otros aparatos del organismo, pero sin dudas se encuentran asociadas de una u otra manera con el sistema nervioso.

Trastornos de la deglución en los trastornos del neurodesarrollo

Entender la manera en que el sistema nervioso ejerce “a distancia” su acción sobre el aparato digestivo puede ser un problema de mayor complejidad, sobre todo debido a que pequeñas disfunciones originadas por este pueden ser la causa de que ocurran trastornos que consiguen poner en peligro la vida del individuo, o provocar limitaciones en su calidad de vida.

En las edades tempranas de la vida ya existen mecanismos de protección que evitan el paso de los alimentos y la saliva a la vía respiratoria, los que son controlados de manera automática por el sistema nervioso y que se resumen a continuación:⁽³⁵⁾

- Elevación y retracción del velo del paladar que evita el paso de los alimentos a las fosas nasales.
- El peristaltismo faríngeo, que lleva los alimentos hasta el esófago, realizado por los músculos constrictores de la faringe.
- Elevación de la laringe para su cierre, fundamentalmente por la epiglotis y las cuerdas vocales.
- La relajación del esfínter cricofaríngeo, para permitir el paso del bolo y la saliva desde la faringe al esófago.

Aunque evidentemente es necesario evitar el paso de alimentos a las vías respiratorias, también se requiere que no pase mucho aire al esófago. Esta condición se consigue por la contracción mantenida del músculo cricofaríngeo durante las primeras fases de la deglución, estructura que se corresponde a la porción reforzada inferior del músculo constrictor inferior de la faringe, el más inferior de los tres constrictores (constrictor superior, medio e inferior), y evita de igual forma el reflujo esófago faríngeo. Ya cuando el bolo debe pasar al esófago, entonces ocurre de manera sincronizada la relajación de este músculo para permitir el tránsito hasta el estómago.⁽³⁵⁾

Otra de las funciones que están relacionadas con las vías respiratorias, estructuras aerodigestivas y el sistema nervioso, es el lenguaje. Para la ejecución adecuada del discurso

oral, es necesario suprimir la tos y la deglución, debe acortarse la inspiración y además, se necesita prolongar la espiración.⁽³⁵⁾

Sin dudas, el desarrollo de las especies ha ido aparejado a mecanismos de protección como forma de aumentar la supervivencia. En relación al paso de fluidos, partículas materiales, o secreciones endógenas a las vías respiratorias (broncoaspiración), hay que destacar la función protectora de las estructuras que constituyen el aparato aerodigestivo que incluye la faringe, el esfínter esofágico superior, el esófago, la glotis, las cuerdas vocales y la vía aérea, las que intervienen en reflejos imprescindibles para la protección de la ocurrencia de aspiración en la vía aérea.⁽³⁶⁾

El reflujo gastroesofágico en particular, es motivo de un grupo de manifestaciones relacionadas principalmente con las vías aéreas superiores e inferiores y entre ellas, la laringitis, el asma bronquial, las enfermedades obstructivas pulmonares crónicas, la tos, la sinusitis, otitis media, la neumonía recurrente y el cáncer laríngeo, son las de mayor frecuencia.⁽³⁷⁾

Son dos los mecanismos por los que el reflujo gastroesofágico contribuye a la ocurrencia de síndromes extraesofágicos: el mecanismo directo (por aspiración) y el mecanismo indirecto mediado por el nervio vago.

La tos puede ser inducida por reflujo gastroduodenal en el esófago y la hipofaringe, puede entonces ser causada por estimulación directa de la faringe o la laringe, o también puede ser el resultado de aspiración. En el reflujo esofágico distal, la tos ocurre por un reflejo bronquial-traqueal mediado por el nervio vago. Este resultado se explica, desde el punto de vista embriológico, por el origen común del esófago y el árbol bronquial con inervación mediante el nervio vago.⁽³⁸⁾

Una alimentación exitosa y segura requiere de una adecuada y bien coordinada secuencia en los procesos de succión, deglución y respiración. El daño congénito o adquirido del SNC durante el período neonatal puede llevar a dificultades en la alimentación, como succión débil o lenta. Este hallazgo puede ser la primera señal de que el lactante tiene algún problema neurológico. Los trastornos de la deglución (TD) son comunes en lactantes que evolucionarán a parálisis cerebral o que presentan otros problemas del desarrollo. Salinas-Valdebenito L⁽³⁸⁾

Según Huiracocha Tutiven y otros,⁽³⁹⁾ los niños con disfunciones neurológicas tienen frecuentemente disfagia, condición que les ocasiona infecciones respiratorias a repetición, desnutrición, mala calidad de vida, deshidratación y obstrucción de la vía aérea y su oportuno diagnóstico permite decidir sobre la mejor intervención.

Estado nutricional en los trastornos del neurodesarrollo

El estado nutricional adecuado es un factor positivo en el neurodesarrollo:

Entre las principales consecuencias que tiene la malnutrición en la primera infancia, con implicaciones para el desarrollo futuro del niño están: aumento de la morbimortalidad infantil, retraso en la talla y desarrollo infantil, reducción del desarrollo muscular y alteraciones cognitivas, así también, factores que afectan el proceso de desarrollo integral del menor como consecuencia del desequilibrio en su estado nutricional.⁽⁴⁰⁾

se conoce que la desnutrición en las primeras etapas de la vida es causa de alteraciones permanentes de las funciones cerebrales y limita además los procesos cerebrales que influyen en la recuperación.^(33,34) Existen estudios que corroboran que el neurodesarrollo normal tiene relación con la adecuada nutrición e influye en la sinaptogénesis y otros procesos que implican una mayor integración de las funciones cerebrales, y permiten logros adaptativos necesarios como: coordinación de movimientos, adquisición del lenguaje, interacción con el contexto, retroalimentación sociocultural, entre otras; y se constituyen en aspectos decisivos frente al desarrollo y a la adaptación.^(41,42,43,44,45,46,47)

Leiva y otros,⁽⁴⁸⁾ formulan la hipótesis relativa de que la desnutrición durante los primeros dos años de vida, podría inhibir el crecimiento del cerebro y esto produciría una reducción permanente de su tamaño y un bajo desarrollo intelectual; los primeros dos años de vida no solo corresponden al período de máximo crecimiento del cerebro, sino que al final del primer año de vida, se alcanza 70 % del peso del cerebro adulto y constituye también, casi el período total de crecimiento de este órgano.

La desnutrición entendida como “síndrome de deterioro del desarrollo”, incluye trastornos del crecimiento, retrasos motores y cognitivos, así como del desarrollo del comportamiento, una

menor inmuno competencia y un aumento de la morbilidad y mortalidad, en opinión de Martorell en 1999, citado por Barreto Bedoya y Quino Ávila.⁽⁴⁸⁾

Tratamientos antiepilépticos más frecuentes en pacientes con trastornos del neurodesarrollo

En los pacientes con varias enfermedades simultáneas, se deben tener precauciones especiales al decidir el tratamiento, añadidas a las que son habituales cuando se trata de una sola y no estamos en presencia de comorbilidad o coexistencia entre varias incluidas en el TND.^(49,50,51,52,53)

La selección de los medicamentos anticonvulsivantes (o anticrisis), debe ser individualizada. No obstante, en los pacientes con discapacidad intelectual se evita generalmente la fenitoína, por riesgo de encefalopatía y ataxia, sobre todo en los enfermos que presentan trastornos de la marcha, debido a que entre las primeras manifestaciones de intoxicación está la ataxia y en aquellos que tienen limitada la deambulación puede retardarse su diagnóstico y se conoce que la ocurrencia de intoxicación crónica puede ser motivo de daño estructural cerebral irreversible.

Otro medicamento que se evita en lo posible en aquellos pacientes con epilepsia y limitaciones en las funciones mentales, por el riesgo de añadir trastornos de la conducta, es el fenobarbital.⁽⁵⁰⁾

En los enfermos con TDAH el tratamiento de elección es el metilfenidato. La comorbilidad de TDAH y epilepsia ocurre entre 30 y 40 %, aunque los estimados dependen de los criterios de los diferentes estudios y se registran cifras de 8 % y hasta el 77 %. La mayoría de los autores consideran de elección el uso de metilfenidato asociado a carbamazepina o al valproato de sodio en epilépticos.⁽⁵⁴⁾

En los enfermos con TEA, la epilepsia se presenta en 30 % (5-46 %), y en estos casos, el valproato de sodio, lamotrigina y levetiracetam son los más utilizados.^(55,56,57,58,59)

Consideraciones finales

La ocurrencia de comorbilidad en pacientes con trastornos del neurodesarrollo es frecuente, puede presentarse en el sistema nervioso o en otros sistemas del organismo y contribuye a que la calidad de vida de estos pacientes se afecte en mayor cuantía.

Referencias bibliográficas

1. Donkelaar HJ, van der Vliet T. Overview of the development of the human brain and spinal cord. In: Donkelaar HJ, Lammens M, Hori A. editors. Clinical neuroembriology. Development and Developmental Disorders of the Human Central Nervous System. Berlin: Springer; 2006. p. 1-40.
2. Portal Infomed. Descriptor en Ciencias de la salud. Conceptos y definiciones. La Habana. Portal; 2020 [acceso 28/04/2019]: Disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>
3. García García RJ. Principales manifestaciones clínicas y pronóstico de las enfermedades del sistema nervioso central. En: Colectivo de autores, editores científicos. Pediatría. Diagnóstico y tratamiento. 3ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 272-4.
- 4 Galán-López IG, Lascarez-Martínez S, Gómez-Tello MF, Galicia-Alvarado MA. Abordaje integral en los trastornos del neurodesarrollo. Rev Hosp Jua Mex. 2017;84(1):19-25.
5. Artigas-Pallarés J, Guitart M, Gabau-Vila E. Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. Rev Neurol. 2013;56 (Supl 1):S23-S34.
6. Norbury CF, Vamvakas G, Gooch D, Baird G, Charman T, Simonoff E, et al. Language growth in children with heterogeneous language disorders: a population study. J Child Psychol Psychiatr. 2017;58(10):1092-105. doi: 10.1111/jcpp.12793.
7. Velde A, Morgan C , Novak I, Tantsis E, Badawi N.nEarly Diagnosis and Classification of Cerebral Palsy: An Historical Perspective and Barriers to an Early Diagnosis. J. Clin. Med. 2019;8(1599). doi:10.3390/jcm8101599.
8. Hubert-Dibon G, Bru M, Gras Le Guen C, Launay E, Roy A. Health-Related Quality of Life for Children and Adolescents with Specific Language Impairment: A Cohort Study by a Learning Disabilities Reference Center. PLoS ONE 2016;11(11):e0166541. doi:10.1371/journal.pone.0166541
9. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58:522-30.
10. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano A, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. Seizure. 2018;56:67-72.

11. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llera JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Álvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population-based study. *Sci World J.* 2015;2015:602710.
12. Lee TMC, Chan JKP. Factores que afectan el estado cognitivo de personas que sufren epilepsia. *Rev Neurol.* 2002;34(9):861-5.
13. Espie CA, Watkins J, Curtice L, Espie A, Duncan R, Ryan JA, et al. Psychopathology in people with epilepsy and intelectual disability; an investigation of potential explanatory variables. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2003;74:1485-92.
14. Tuchman RF, Moshé SL, Rapin I. Trastornos del neurodesarrollo y epilepsia. *Rev Neurol.* 2005;40(Supl 1):S3-S10.
15. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:724-8.
15. Scheffer IE, Zhang Y, Gecz J, Dibbens L. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. *Epilepsia.* 2010;51(Suppl.1):33-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02440.x.
16. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber Syndrome: A Review. *Pediatr Neurol.* 2004;30:303-10.
17. Hirose S, Mitsudome A. X-linked mental retardation and epilepsy: pathogenetic significance of ARX mutations. *Brain Dev.* 2003;25(3):161-5.
18. Afawi Z, Oliver KL, Kivity S, Mazarib A, Blatt I, Neufeld MY, Katherine L. Multiplex families with epilepsy. *Neurology.* 2016;86(8):713-22. doi:10.1212/WNL.0000000000002404.
19. Lee S, Baek M, Lee Y. Lennox-Gastaut Syndrome in Mitochondrial Disease. *Yonsei Med J.* 2019;60(1):106-14. doi.org/10.3349/ymj.2019.60.1.106.
20. Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacol Rev.* 2018;70:142–73. doi.org/10.1124/pr.117.014456
21. Lorente Hurtado I. La parálisis cerebral. Actualización del concepto, diagnóstico y tratamiento. *Pediatr Integr.* 2007;XI (8):687-98.
22. Vázquez Vela CC, Vidal Ruiz CA. Parálisis cerebral infantil: definición y clasificación a través de la historia. *Rev Mex Ortop Ped.* 2014;16(1);6-10.

23. Kariuki SM, Abubakar A, Stein A, Marsh K, Newton CR. Prevalence, causes, and behavioral and emotional comorbidities of acute symptomatic seizures in Africa: A critical review. *Epilep Open*. 2017;2(1):8-19. doi: 10.1002/epi4.12035.
24. Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(3):183-90. doi:10.1016/j.siny.2018.02.002.
25. García García RJ. Tratamiento del paciente epiléptico en la atención primaria de salud. En: Morales Chacón L, Kochen S, editores. *Epilepsias en el primer nivel de atención de salud*. Buenos Aires: Sara Silvia Kochen; 2017. p. 81-109.
26. Martínez-García SM, Hernández-Da Mota SE, Rubio-Rangel A, Rojas-Flores I, Vieyra-López ME, Martínez-Castellanos MA, et al. Neurodevelopment in patients with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab. Case series. *Cir Cir*. 2017;85:478-84.
27. Ximena Katz V. Prematuridad y visión. *Rev Med Clin Condes*. 2010;21(6) 978-83.
28. VanBeeck Calkoen EA, Engel MS, van de Kamp JM, Yntema HG, Goverts ST, Mulder MF, et al. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. *Eur J Pediatr*. 2019;178:1195-205. doi.org/10.1007/s00431-019-03379-8.
28. Rodillo E. Trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en adolescentes. *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26(1) 52-9.
29. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, Jiménez A, Albert J, López-Martín S, et al. Neurodesarrollo y fenocopias del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: diagnóstico diferencial. *Rev Neurol*. 2018; 66(Supl 1):S103-S107.
30. Hervás Zúñiga A, Balmaña N, Salgado M. Los trastornos del espectro autista (TEA). *Pediatr Integr*. 2017;XXI (2):92-108.
31. Hervás Zúñiga A. Desregulación emocional y trastornos del espectro autista. *Rev Neurol*. 2017;64 (Supl 1):S17-25.
32. Rico-Moreno J, Tárraga-Mínguez R. Comorbilidad de TEA y TDAH: revisión sistemática de los avances en investigación. *An Psicol*. 2016 [acceso 12/04/2019];32(3):810-9. doi: <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.32.3.217031>.
33. Ludlow C. Central nervous system control of interaction between vocalization and respiration in mammals. *Head Neck*. 2011;(33):S21–S25.
34. Ludlow CL. Laryngeal Reflexes: Physiology, Technique and Clinical Use. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(4):284–93. doi:10.1097/WNP.000000000000187.

35. Yuksel ES, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chestpain. *Swiss Med Wkly*.2012;(142):135-44.
36. Salinas-Valdebenito L, Núñez Farias AC, Milagros A, Escobar RG. Caracterización clínica y evolución tras la intervención terapéutica de trastornos de deglución en pacientes pediátricos hospitalizados. *Rev Neurol*. 2010;50:139-44.
37. Huiracocha Tutiven ML, Rojas Sulbarán RD, Huiracocha Tutivén MS. Auscultación cervical: alternativa no invasiva en el diagnóstico de disfagia en niños con problemas del neurodesarrollo. *Rev Facultad Ciencias Médicas Universidad de Cuenca*. 2015;33(2):80-8.
38. Luna Hernández JA, Hernández Arteaga I, Rojas Zapata AF, Cadena Chala MC. Estado nutricional y neurodesarrollo en la primera infancia. *Rev Cubana Salud Pública* 2018 [acceso 12/4/2019];44(4):169-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-34662018000400169&lng=es&nrm=iso
39. Cárdenas E. La educación y atención integral para el desarrollo de la niñez menor de 3 años en Costa Rica: una deuda del estado costarricense. *Actualidades Investigativas Educac*. 2016;16(1):1-23.
40. Medina M, Caro I, Muñoz P, Leyva P, Moreno J, Vega S. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Rev Peru Med Exp SaludPública*. 2015;32(3):565-73.
41. Mudd AT, Dilger RN. Early-Life Nutrition and Neurodevelopment: Use of the Piglet as a Translational Model. *Adv Nutr*. 2017;8(1):92-104. doi: 10.3945/an.116.013243.
42. Beluska-Turkan K, Korczac R, Hartell B, Moskal K, Maukonen J, Alexander DE, et al. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. *Nutrients*. 2019;11(12): 2891. doi: 10.3390/nu11122891
43. Das JK, Salam RA, Hadi YB, Sheikh SS, Bhutta AZ, Prinzo ZW, et al. Preventive lipid-based nutrient supplements given with complementary foods to infants and young children 6 to 23 months of age for health, nutrition, and developmental outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May; 2019(5): CD012611. doi: 10.1002/14651858.CD012611.pub3
44. Daniel AI, Bandsma RH, Lytvyn L, Voskuijl WP, Potani I, Heuvel M. Psychosocial stimulation interventions for children with severe acute malnutrition: a systematic review. *J Glob Health*. 2017;7(1):010405. doi: 10.7189/jogh.07.010405.

45. Huiracocha-Tutiven ML, Orellana-Paucar A, Abril-Ulloa V, Huiracocha-Tutiven MS, Palacios-Santana G, Blume S. Child Development and Nutritional Status in Ecuador. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:2333794X18821946. doi: 10.1177/2333794X18821946
46. Leiva Plaza, B. Algunas consideraciones sobre el impacto de la desnutrición en el desarrollo cerebral, inteligencia y rendimiento escolar. *Arch Latinoam Nutr*. 2001;51(1): 64-71.
47. McQuire C, Hassiotis A, Harrison B, Pilling S. Pharmacological interventions for challenging behaviour in children with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2015;15:303. doi: 10.1186/s12888-015-0688-2.
48. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, et al. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review. *Pharmacol Rev*. 2016; 68(3):563–602. doi: 10.1124/pr.115.012021.
49. Hanayaka R, Arita K. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurol Med Chir. (Tokyo)*. 2016;56(5):205-20. doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0344.
50. Bélanger SA, Andrews D, Gray C, Korczak D. ADHD in children and youth: Part 1- Etiology, diagnosis, and comorbidity. *Pediatr Child Health*. 2018;23(7):447-53. doi: 10.1093/pch/pxy109.
51. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018(5): CD012069. doi: 10.1002/14651858.CD012069.pub2.
52. García García RJ. Epilepsia y comorbilidad. En: Morales Chacón L, Kochen S editores. *Epilepsias en el primer nivel de atención de salud*. Buenos Aires: Sara Silvia Kochen; 2017. p. 121-34.
53. Ko C, Kim N, Kim E, Song DH, Cheon K. The effect of epilepsy on autistic symptom severity assessed by the social responsiveness scale in children with autism spectrum disorder. *Behav Brain Funct*. 2016;12:20. doi: 10.1186/s12993-016-0105-0.
54. Luz-Escamilla L, Morales-González JA. Association between Interictal Epileptiform Discharges and Autistic Spectrum Disorder *Brain Sci*. 2019;9(8):185. doi: 10.3390/brainsci9080185.

55. Stepanova E, Dowling S, Phelps M, Findling RL. Pharmacotherapy of emotional and behavioral symptoms associated with autism spectrum disorder in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017 [acceso 24/02/2020];9(4):395-402. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789216/>
56. Ji N, Findling RL. An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry.* 2015;28(2):91-101.
57. Subramanyam AA, Mukherjee A, Dave M, Chavda K. Clinical Practice Guidelines for Autism Spectrum Disorders. *Indian J Psychiatry.* 2019;61(Suppl 2):54-69. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_542_18.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Declaración de contribución autoral

Ramiro Jorge García García: revisión bibliográfica, confección del documento, revisión del informe final.

María de los Ángeles Robinson Agramonte: sugerencia para la redacción del artículo, revisión y aprobación del informe final.