

C. Domínguez Martín^{1*}
L. Gallardo Borge¹
V. Molina Rodríguez¹

1. Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

Cristina Domínguez Martín
Correo electrónico: cdmfsj@gmail.com

Búsqueda de fenotipos basados en variables cognitivas y conductuales en el Trastorno del espectro autista

Research of Phenotypes Based on Cognitive and Behavioural Variables in Autism Spectrum Disorder

RESUMEN

Introducción: El Trastorno del espectro autista (TEA) presenta una gran variabilidad clínica. Para conocer mejor esta variabilidad clínica se ha estudiado a nivel genético, neuroimagen y neuropsicológico, sin obtener resultados concluyentes que expliquen esta variabilidad. El estudio de diferentes fenotipos en base a medidas conductuales y cognitivas pretende estudiar las diferencias observadas en la presentación clínica entre los menores con trastorno del espectro autista. **Objetivo:** Determinar si existen fenotipos basados en el estudio de variables cognitivas y conductuales en pacientes diagnosticados de TEA. **Material y métodos:** Se evaluaron 56 pacientes menores con diagnóstico de TEA mediante diferentes pruebas psicométricas. Se estudiaron la flexibilidad cognitiva, estereotipias motoras, estereotipias sensoriales, intereses circunscritos, cambios mínimos en rutinas, juego imaginativo y creatividad. Mediante el análisis factorial de estas 7 variables se obtuvieron 3 factores para evaluar los subgrupos del estudio. **Resultados:** No se encontraron diferencias significativas en las distribuciones de diagnóstico clínico, según criterios DSM-IV-TR, en las diferentes variables. El análisis factorial de las 7 variables y de los 3 factores observaron diferencias en uno de los factores, el F3 que incluía la variable de creatividad y de flexibilidad cognitiva, en el subgrupo de autismo. **Conclusiones:** No se han encontrado fenotipos en el estudio de variables cognitivas y conductuales de

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) presents a great clinical variability. In order to understand this clinical variability, it has been studied at a genetic, neuroimaging and neuropsychological level, without obtaining conclusive results that explain this variability. The study of different phenotypes based on behavioural and cognitive measures aims to study the differences observed in clinical presentation among children with autism spectrum disorder. **Objective:** To determine whether phenotypes exist based on the study of cognitive and behavioural variables in patients diagnosed with ASD. **Material and methods:** Fifty-six children with a diagnosis of ASD were assessed using different psychometric tests. Cognitive flexibility, motor stereotypes, sensory stereotypes, circumscribed interests, minimal changes in routines, imaginative play and creativity were studied. By means of the factorial analysis of these 7 variables, 3 factors were obtained to evaluate the subgroups of the study. **Results:** No significant differences were found in the distributions of clinical diagnosis, according to DSM-IV-TR criteria, in the different variables. Factorial analysis of the 7 variables and the 3 factors showed differences in one of the factors in the subgroup of autism, F3, which included the variable of creativity and cognitive flexibility. **Conclusions:** No phenotypes were found in the study of cognitive and behavioural variables in the sample. The characteristics studied

la muestra. Las características estudiadas se ajustan a un modelo dimensional para el TEA. El subgrupo de autismo presenta menor flexibilidad cognitiva y creatividad que los otros subgrupos.

Palabras clave: Fenotipos, trastorno del espectro autista, espectro.

fit a dimensional model for ASD. The subgroup of autism presents less cognitive flexibility and creativity than the other subgroups.

Keywords: Phenotypes, autism spectrum disorder, spectrum.

INTRODUCCIÓN

La investigaciones recientes han prestado especial atención a las limitaciones de la aproximación categorial para definir el Trastorno del Espectro Autista (TEA), promoviendo el uso de términos dimensionales, como los utilizados en el DSM-5. A pesar de esta forma de clasificación dimensional, la identificación de subgrupos, basados en la presencia de comorbilidades psiquiátricas, médicas y/o condiciones genéticas de riesgo, continúan siendo de vital importancia en la práctica clínica y en la investigación (1).

Por un lado, algunos estudios (2-4) no han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subtipos diagnósticos según el DSM-IV-TR (autismo, síndrome de Asperger y Trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE) en cuanto a síntomas, características demográficas, perfil neuropsicológico, comorbilidades y pronóstico. Sin embargo, sí encuentran diferencias en el nivel de inteligencia. Coincidiendo con esta visión del TEA como un *continuum*, Leekam, Libby et al. (5) y Ousley y Cermak (1) referían que los subtipos del DSM-IV-TR generaban grandes dificultades diagnósticas en los clínicos, ya que en múltiples ocasiones se solapaban.

Por otro lado, otros estudios actuales (6-10) señalan importantes diferencias clínicas entre el autismo típico y el síndrome de Asperger, proponiendo la valoración de este último como una

entidad en sí misma y sugiriendo su incorporación en las próximas revisiones de los manuales diagnósticos.

Existen investigaciones (11) que sugieren que el TEA es una condición plural y heterogénea con algunas características clínicas comunes, pero en las que podrían encontrarse distintas subestructuras biológicas que se nombrarían más acertadamente como los “autismos”.

Existe numerosa literatura que intenta hallar *clusters* en individuos con TEA. Algunos estudios señalan que podrían hallarse diferentes fenotipos dentro del TEA. Diversos estudios han realizado análisis factoriales intentando determinar una estructura fenotípica clínica subyacente a través de los principales síntomas del TEA. Entre ellos Shuster (12) demostró como los síntomas de comunicación y socialización serían estructuralmente distintos que la clínica comportamental. Otro estudio (13) concluyó que los síntomas clínicos del TEA y la funcionalidad contribuyen de forma independiente a la variabilidad fenotípica en el TEA.

Este estudio pretende evaluar la existencia de fenotipos mediante el estudio de variables cognitivas y conductuales de los TEA que pudiera explicar la gran variabilidad clínica observada y poder diferenciar perfiles clínicos en estos menores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvo una muestra de 56 pacientes menores de 18 años (rango de edad 4-17 años) diagnosticados

de TEA atendidos en el Hospital de Día Psiquiátrico Infanto-Juvenil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre octubre del 2011 y junio del 2015. Se excluyó a los pacientes con discapacidad intelectual moderada y severa, síntomas psicóticos y no adquisición del lenguaje.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital clínico universitario de Valladolid. Los padres completaron consentimiento informado y los menores dieron su asentimiento para participar en el estudio.

Siguiendo el protocolo de evaluación para el diagnóstico de TEA, se aplicaron las siguientes pruebas: la escala de observación para el diagnóstico del autismo (ADOS), la entrevista para el diagnóstico de autismo-revisada (ADI-R) y el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). A esta batería diagnóstica se añadió el test “CREA. Inteligencia Creativa” para obtener una medida referente a la creatividad.

La escala *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) (14) permite una evaluación estandarizada y semi-estructurada de la comunicación, la interacción social y el juego o el uso imaginativo en diferentes niveles de desarrollo y del lenguaje. La entrevista semi-estructurada *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) (15) está dirigida a los padres o cuidadores de sujetos con sospecha de padecer TEA. Ambas pruebas, ADOS y ADI-R, se basan en la tríada diagnóstica del DSM-IV y la CIE-10.

El WCST (16) es un instrumento de medida de la función ejecutiva, evalúa la habilidad para la resolución conceptual de problemas, el uso del *feedback*, la capacidad para modificar estrategias incorrectas, la flexibilidad y la inhibición de respuestas impulsivas.

El “CREA. Inteligencia Creativa. Una medida cognitiva de la creatividad” (17) ofrece una medida indirecta de inteligencia creativa basada en una evaluación cognitiva de la creatividad individual. Utiliza como procedimiento la capacidad del sujeto para elaborar preguntas a partir de un material gráfico suministrado.

A través estas pruebas se definieron las siguientes variables: diagnóstico clínico, flexibilidad cognitiva, estereotipias motoras, estereotipias sensoriales, intereses circunscritos, cambios mínimos en rutinas, juego imaginativo y creatividad.

El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante el programa SPSS versión 24. El análisis descriptivo de las variables cualitativas se ha realizado utilizando las frecuencias absolutas y porcentajes. En las variables cuantitativas se ha realizado previamente una división de los valores en diferentes categorías y se han utilizado también las frecuencias absolutas y porcentajes. Utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de las variables cuantitativas, así como su homocedasticidad utilizando el test de Levene. Para la comparación de dos medias de variables cuantitativas se utilizaron el test de la t de Student o test de la U de Mann-Witney en función de la normalidad de las variables. Igualmente, para la comparación de medias en más de dos grupos se utilizó, dependiendo de la normalidad de la distribución, el test de análisis de la varianza (ANOVA) o test de la H de Kruskal-Wallis, respectivamente.

Asumiendo que algunas variables estarán relacionadas, se intentó evitar comparaciones y correlaciones redundantes utilizando un análisis factorial, que permitiera disminuir el riesgo de error tipo I. Hipotetizamos que este análisis permitiría identificar un número reducido de factores cognitivos que capturaría la mayor parte de la varianza encontrada en el conjunto de los tests empleados. De esta manera, podríamos describir factores que resumieran los datos cognitivos y su asociación mutua en pacientes con TEA. Elegimos el número de factores en función de los autovalores (mayores de 1) y el gráfico de sedimentación. Se evaluó las variables que forman parte de cada factor en base a la matriz de componentes rotados.

Se ha considerado significativo todos los tests realizados con un nivel de confianza del 95% (aceptando un nivel de significación $p < 0.05$).

RESULTADOS

Los resultados descriptivos epidemiológicos y diagnósticos están recogidos en la [Tabla 1](#). Se evaluó la relación entre el diagnóstico clínico y las siete variables clínicas utilizadas (flexibilidad cognitiva, estereotipias sensoriales, estereotipias motoras, cambios mínimos en rutinas, intereses circunscritos

y juego imaginativo) sin encontrar diferencias significativas en las distribuciones de diagnóstico clínico en función de las diferentes variables (Tabla 2). En el caso de la flexibilidad cognitiva, parece haber una tendencia a la asociación entre ambas variables ($p=0,10$), no pudiendo descartar que, con una muestra mayor, los pacientes diagnosticados de síndrome de Asperger presenten una mayor flexibilidad cognitiva.

Definidas las siete variables clínicas se realiza un análisis de componentes principales (ACP), obteniendo tres factores (Tablas 3 y 4). Evaluamos las variables que forman parte de cada componente a partir de la matriz de componentes rotados (coeficientes $>0,55$) (Tabla 3). Por lo tanto, cada factor es explicado en mayor medida por alguna de las variables analizadas: el factor 1 (F1) por las

variables estereotipias motoras y cambios mínimos en rutinas, el factor 2 (F2) por las estereotipias sensoriales, los intereses circunscritos y el juego imaginativo y, por último, el factor tres (F3) por las variables creatividad y flexibilidad cognitiva

Tabla 1. Resultados descriptivos epidemiológicos y diagnósticos.

| | N (%) |
|---|-------------|
| Sexo | |
| Varón | 51 (91,9) |
| Mujer | 5 (8,9) |
| Diagnóstico | |
| Autismo | N (21,4) |
| Síndrome de Asperger | N (41,1) |
| Trastorno Generalizado del desarrollo no especificado | N (27,5) |
| | Media (DE) |
| Edad | |
| Edad media (años) | 9,18 (2,84) |

Tabla 2. Relación entre variables y diagnóstico clínico según DSM-IV-TR.

| | Ausente /escasa | Presente | Estadístico | p |
|----------------------------|-----------------|----------|--------------------|------------|
| Flexibilidad cognitiva | | | $X^2=4,59$; gl=2 | $p=0,10^*$ |
| Autismo | 6 | 5 | | |
| Sd Asperger | 5 | 15 | | |
| TGD-NE | 6 | 10 | | |
| Estereotipias sensoriales | | | $X^2=7,74$; gl=6 | $p=0,25$ |
| Autismo | 9 | 2 | | |
| Sd Asperger | 15 | 7 | | |
| TGD-NE | 18 | 3 | | |
| Cambios mínimos en rutinas | | | $X^2=0,095$; gl=2 | $p=0,95$ |
| Autismo | 5 | 5 | | |
| Sd Asperger | 10 | 11 | | |
| TGD-NE | 11 | 10 | | |
| Estereotipias motoras | | | $X^2=0,70$; gl=2 | $p=0,71$ |
| Autismo | 3 | 8 | | |
| Sd Asperger | 6 | 16 | | |
| TGD-NE | 8 | 13 | | |
| Intereses circunscritos | | | $X^2=1,80$; gl=2 | $p=0,41$ |
| Autismo | 1 | 10 | | |
| Sd Asperger | 4 | 18 | | |
| TGD-NE | 6 | 15 | | |
| Juego imaginativo | | | $X^2=1,67$; gl=2 | $p=0,43$ |
| Autismo | 3 | 8 | | |
| Sd Asperger | 11 | 11 | | |
| TGD-NE | 10 | 11 | | |

Sd: síndrome; TGD-NE: Trastorno Generalizado del Desarrollo no especificado

Tabla 3. Matriz de componentes rotados.

| Variable | Parámetro | Componentes | | |
|----------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | 1 | 2 | 3 |
| Estereotipias motoras | ADI-R C3 | 0,693 | 0,113 | -0,066 |
| Estereotipias sensoriales | ADI-R 71 | 0,505 | 0,570 | 0,142 |
| Intereses circunscritos | ADI-R C1 | 0,195 | 0,671 | 0,097 |
| Cambios mínimos en rutinas | ADI-R 74 | 0,782 | -0,079 | 0,115 |
| Juego imaginativo | ADI-R 48 | -0,324 | 0,680 | -0,143 |
| Creatividad | CREA | 0,255 | -0,222 | 0,816 |
| Flexibilidad cognitiva | Categorías completadas WCST | -0,181 | 0,311 | 0,814 |

ADI-R: *Autism Diagnostic Interview-Reviewed*; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*

Tabla 4. Factores obtenidos tras el análisis factorial de las 7 variables.

| Factor | Variables | Características clínicas |
|--------|--|---|
| F1 | Puntuación C3 en ADI-R* Pregunta 74 en ADI-R* | Estereotipias motoras Cambios mínimos en rutina |
| F2 | Pregunta 71 en ADI-R* Puntuación C1 en ADI-R* Pregunta 48 en ADI-R** | Estereotipias sensoriales Intereses circunscritos Juego imaginativo |
| F3 | Puntuación test CREA* Número de categorías completadas en WCST* | Creatividad Flexibilidad cognitiva |

ADI-R: *Autism Diagnostic Interview-Reviewed*; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*

* relación directa (a mayor puntuación mayor síntomas)

** relación inversa (a mayor puntuación menor función)

Se analizan las diferencias en cada uno de los factores en función del diagnóstico clínico. En el caso de la comparación de síndrome de Asperger, autismo y TGD-NE de dos en dos, encontramos que existen diferencias significativas en el factor 3, correspondiente a las variables creatividad y flexibilidad cognitiva entre los sujetos diagnosticados de síndrome de Asperger y autismo ($p=0,028$) y entre los diagnosticados de TGD-NE y autismo ($p=0,006$) (Figura 1), sin encontrar diferencia entre los TGD-NE y el síndrome de Asperger. El valor de la diferencia de puntuaciones para el grupo factorial 3 es similar en ambas comparaciones, por lo tanto, los niños con diagnóstico de autismo parecen tener menor creatividad y menor flexibilidad cognitiva que los niños con diagnóstico de síndrome de Asperger y TGD-NE.

DISCUSIÓN

A lo largo de la historia del Trastorno del espectro autista, se ha estudiado el funcionamiento cognitivo para intentar diseñar modelos teóricos que contribuyan a entender mejor la variabilidad en las manifestaciones clínicas de este trastorno. Analizando las variables neuropsicológicas incluidas en este estudio, entre los diferentes subgrupos según el DSM-IV-TR, no se encontraron diferencias entre ellos. En este estudio no se han podido encontrar fenotipos de variables cognitivas y conductuales estudiadas, entre los menores diagnosticados de TEA. Estos resultados irían a favor de un trastorno dimensional dentro del TEA, como los criterios actuales del DSM-5 (18).

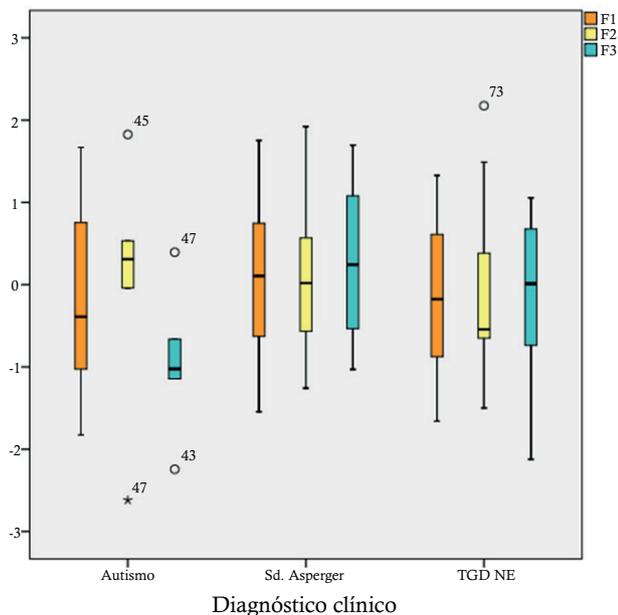


Figura 1. Diagrama de cajas: factor 1 (estereotipias motoras y cambios mínimos en rutinas), factor 2 (estereotipias sensoriales, intereses restringidos y juego imaginativo) y factor 3 (creatividad y flexibilidad cognitiva) y diagnóstico clínico (subgrupo autismo, síndrome Asperger y Trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD NE)).

Tras un análisis factorial de las siete variables se evaluaron los posibles *clusters* para los TEA de nuestro estudio y se obtuvieron 3 factores. En el F1, se relacionan las estereotipias motoras con los cambios mínimos en rutina o la insistencia en la monotonía. En la literatura se encuentran resultados contradictorios, por un lado, varios estudios hablan a favor de una relación de estas dos características clínicas (19, 20), pero, por otro lado, Uljarevic M (21) describe que estos síntomas se desarrollan de forma independiente en la infancia.

En el F2, que relaciona estereotipias sensoriales, los intereses circunscritos y el juego imaginativo, no hemos encontrado en la literatura estudios que relacionen estas tres variables entre sí. Sin embargo, sí se han descrito correlaciones entre dos de ellas. Algunos investigadores muestran que existiría relación entre los comportamientos repetitivos y las alteraciones sensoriales (22, 23). Gal (24) encuentra que los trastornos del procesamiento sensorial incluso predecirían la gravedad de las estereotipias motoras. Rutherford (25) refiere que no encuentran

relación entre las funciones ejecutivas y la capacidad de juego imaginativo. Investigaciones en terapia ocupacional con juego como forma de aprendizaje en niños con TEA (26) encuentran resultados que sugieren la importancia de considerar el juego como mejora de las habilidades sensoriales de los niños, con disminución de las estereotipias sensoriales.

En el F3, que incluye las variables creatividad y flexibilidad cognitiva no existen estudios publicados que las relacionen de forma significativa.

Contrariamente a nuestros resultados, Moster-Kersckhoffs (27) demuestra la posible relación de la flexibilidad cognitiva y los comportamientos repetitivos. Esto pudiera deberse a que en nuestro estudio hemos utilizado la puntuación de categorías completadas en la prueba neuropsicológica WCST mientras que los diferentes estudios utilizan diversas baterías neuropsicológicas cuyos resultados pudieran no ser comparables.

Una investigación acerca de la creatividad en adultos, no encuentran resultados significativos para utilizar el juego simbólico como predictor de la creatividad en la edad adulta (28). En nuestro estudio tampoco encontramos una relación entre el juego imaginativo y la creatividad en los menores con TEA.

Una pobre flexibilidad cognitiva se puede reflejar con comportamientos perseverativos y estereotipados, así como con dificultades en la regulación y la modulación de acciones motoras (29). En cambio, otro estudio (27) muestra la correlación positiva entre la flexibilidad cognitiva y los comportamientos estereotipados y restrictivos, tanto motores como sensitivos. Según sus datos, la flexibilidad cognitiva sería el único proceso ejecutivo capaz de predecir este tipo de comportamientos. En nuestro análisis factorial no se detectó esta relación. Una diferencia importante con respecto a nuestro estudio fue la edad de la muestra, los estudios citados incluyen adultos.

Beversdorf (30) refiere que aún no se conoce si la heterogeneidad del TEA se explica por una variabilidad continua en el contexto de múltiples dimensiones o por agrupaciones de casos, que pudieran tener cierta implicación para el tratamiento. Siguiendo este razonamiento se analizó si había diferencias entre los subgrupos de la muestra (autismo, síndrome de Asperger y TGD-NE) y los 3

factores analizados (F1, F2 y F3). Se han encontrado diferencias únicamente en el factor 3, correspondiente a las variables creatividad y flexibilidad cognitiva. Los sujetos autistas de nuestra muestra parecen tener menor creatividad y menor flexibilidad cognitiva que los otros dos subgrupos (síndrome Asperger y TGD-NE).

La creatividad es un parámetro poco investigado en el TEA. Las publicaciones clásicas (31-33) concluían que los sujetos con TEA, independientemente del subtipo, presentaban menor capacidad imaginativa y creativa. Sin embargo, algunos otros autores empezaron a relacionar el TEA con la genialidad y originalidad (34-35). En la línea de nuestros resultados, Frith (31) y Lewis & Boucher (32) concluían que los niños con autismo realizaban patrones menos creativos. Sin embargo, Craig J y Baron-Cohen (33) encontraron que no sólo el subtipo de autismo presentaría una pobre creatividad, sino también el subtipo de Asperger. Recientes investigaciones hablan de un perfil de cognición creativa único entre los niños con TEA. En este estudio se investigó la creatividad verbal y figurativa en niños con TEA y niños con neurodesarrollo típico. Se observó que los niños con TEA generan una mayor cantidad de metáforas creativas y utilizan más inserciones de categorías cruzadas en la tarea de creatividad figurativa (36). En nuestro estudio, que evaluó la creatividad verbal, se observan diferencias entre los subgrupos de TEA, con menor creatividad verbal en el subgrupo autista en comparación con el subgrupo Asperger y TGD-NE. Se requerirá estudios futuros para mejorar el conocimiento de la creatividad en los niños con TEA.

LIMITACIONES

El estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra es pequeño con lo que la precisión de nuestras estimaciones es limitada, siendo necesario ampliar el tamaño para verificar y afianzar resultados. En segundo lugar, nuestra muestra no es un óptimo reflejo de la realidad del TEA ya que nuestros pacientes pertenecen a un subgrupo con un nivel de funcionalidad medio-superior, sin tener apenas representación

de niveles de funcionalidad inferiores. En tercer lugar, la aplicación de las diferentes baterías neuropsicológicas fue realizada en versión mesa con lápiz y papel, habiendo demostrado algunos estudios mejores resultados en la versión informatizada (37-38).

CONCLUSIONES

En este estudio no se han encontrado fenotipos entre las variables cognitivas y conductuales estudiadas entre los subgrupos de TEA. Dentro de los *clusters* se ha observado que el subgrupo de autismo presenta menor flexibilidad cognitiva y creatividad que los otros subgrupos. Se necesitarán más estudios para poder seguir investigando la existencia de fenotipos clínicos que expliquen la gran variabilidad clínica en este trastorno y poder desarrollar modelos teóricos para explicar mejor el funcionamiento cognitivo y conductual de estos menores y poder diseñar tratamientos más adecuados.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de interés de los autores en relación al artículo. Este estudio de investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

1. Ousley O, Cermak T. Autism Spectrum Disorder: defining dimensions and subgroups. *Curr Dev Disord Rep.* 2014;1: 20-8.
<https://doi.org/10.1007/s40474-013-0003-1>
2. Constantino JN, Gruber CP, Davis S, Hayes S, Passanante N & Przybeck T. The factor structure of autistic traits. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004;45(4): 719-26.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00266.x>
3. Witwer AN, Lecavalier L. Examining the validity of autism spectrum disorder subtypes. *J Autism Dev Disord.* 2008;38(9):1611-24.
<https://doi.org/10.1007/s10803-008-0541-2>
4. Sanders JL. Qualitative or quantitative differences between Asperger's disorder and autism?

- Historical considerations. *J Autism Dev Disord.* 2009;39(11): 1560-7.
<https://doi.org/10.1007/s10803-009-0798-0>
5. Leekam SR, Libby SJ, Wing L, Gould J, Taylor C. The Diagnostic interview for social and communication disorders: algorithms for ICD-10 childhood autism and Wing and Gould autistic spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2002;43(3): 327-42.
<https://doi.org/10.1111/1469-7610.00024>
 6. Rinehart NJ, Bradshaw JL, Tonge BJ, Breerton AV & Bellgrove MA. A neurobehavioral examination of individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder using a fronto-striatal model of dysfunction. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2002;1(2): 164-77.
<https://doi.org/10.1177/1534582302001002004>
 7. Ghaziuddin M. Brief report. Should the DSM-V drop Asperger syndrome? *J Autism Dev Disord.* 2010;40: 1146-48.
<http://doi.org/10.1007/s10803-010-0969-z>
 8. Kaland N, Callesen K, Møller-Nielsen A, Mortensen EL & Smith L. Performance of children and adolescents with Asperger syndrome or high-functioning autism on advanced theory of mind tasks. *J Autism Dev Disord.* 2008;38: 1112-16.
<http://doi.org/10.1007/s10803-007-0496-8>
 9. Tsai LY. Asperger's disorder will be back. *J Autism Dev Disord.* 2013; 43(12): 2914-42.
<https://doi.org/10.1007/s10803-013-1839-2>
 10. Garrido D, García-Fernández M, García-Retamero R, Carballo G. Perfil comunicativo y de adaptación social en población infantil con trastornos del espectro autista: nuevo enfoque a partir de los criterios del DSM-5. *Rev Neurol.* 2017;65(02): 49-56.
<https://doi.org/10.33588/rn.6502.2017019>
 11. Whitehouse AJ, Stanley FJ. Is autism one or multiple disorders? *Med J Aust.* 2013;198(6): 302-3. <https://doi.org/10.5694/mja12.11667>
 12. Shuster J, Perry A, Bebkco J, Toplak ME. Review of factor analytic studies examining symptoms of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(1): 90-110.
<https://doi.org/10.1007/s10803-013-1854-3>
 13. Szatmari P. Commentary: does a clinical diagnosis of ASD make a difference to outcomes in adolescence? A response to Russell et al. (2012). *J Child Psychol Psychiatry.* 2012;53(7): 745-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02555.x>
 14. Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S. ADOS. Escala de observación para el diagnóstico del autismo. Manual. Madrid, España. TEA Ediciones; 2008.
 15. Le Couteur A, Lord C, Rutter M. ADI-R. Entrevista para el Diagnóstico de Autismo-Revisada. Manual. Madrid, España. TEA Ediciones; 2008.
 16. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odesa (FL). Psychological Assessment Resource Inn; 1981.
 17. Corbalán Berná FJ, Martínez Zaragoza F, Donolo DS, Alonso Monreal C, Tejerina Arreal M, Limiñana Gras, R. M. CREA. Inteligencia Creativa. Una medida cognitiva de la creatividad. Madrid: TEA Ediciones; 2003.
 18. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5).
 19. Cardona F, Valente F, Miraglia D, D'Ardia C, Baglioni V, Chiarotti F. Developmental Profile and Diagnoses in Children Presenting with Motor Stereotypies. *Front Pediatr.* 2016;4: 126.
<https://doi.org/10.3389/fped.2016.00126>
 20. Bishop SL, Hus V, Duncan A, Huerta M, Gotham K, Pickles A et al. Subcategories of restricted and repetitive behaviors in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(6): 1287-97.
<https://doi.org/10.1007/s10803-012-1671-0>
 21. Uljarević M, Arnott B, Carrington SJ, Meins E, Fernyhough C, McConachie H, Le Couteur A, Leekam SR. Development of restricted and repetitive behaviors from 15 to 77 months: Stability of two distinct subtypes? *Dev Psychol.* 2017;53(10): 1859-68.
<https://doi.org/10.1037/dev0000324>
 22. Gabriels RL, Agnew JA, Miller LJ, Gralla J, Pan Z, Goldson E et al. Is there a relationship between restricted, repetitive, stereotyped behaviors and interests and abnormal sensory response in

- children with autism spectrum disorders? *Res Autism Spectrum Disord.* 2008;2(4): 660-70.
23. Boyd BA, McBee M, Holtzclaw T, Baranek GT, Bodfish JW. Relationships among repetitive behaviors, sensory features, and executive functions in high functioning autism. *Res Autism Spectr Disord.* 2009;3(4): 959-66.
<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2009.05.003>
24. Gal E, Dyck MJ, Passmore A. Relationships between stereotyped movements and sensory processing disorders in children with and without developmental or sensory disorders. *Am J Occup Ther.* 2010;64(3): 453-61.
<https://doi.org/10.5014/ajot.2010.09075>
25. Rutherford MD & Rogers SJ. Cognitive underpinnings of pretend play in autism. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(3):289-302.
<https://doi.org/10.1023/a:1024406601334>
26. Román-Oyala R, Reynolds S, Soto-Feliciano I, Cabrera-Mercader L, Vega-Santana J. Child's Sensory Profile and Adult Playfulness as Predictors of Parental Self-Efficacy. *Am J Occup Ther.* 2017;71(2): 7102220010p1-7102220010p8.
<https://doi.org/10.5014/ajot.2017.021097>
27. Mostert-Kerckhoffs MAL, Staal WG, Houben RH, de Jonge MV. Stop and change: inhibition and flexibility skills are related to repetitive behavior in children and young adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2015;45: 3148-58.
<https://doi.org/10.1007/s10803-015-2473-y>
28. Russ SW, Schafer E. Affect in fantasy play, emotion in memories and divergent thinking. *Creativity Research Journal.* 2006;18: 347-354.
https://doi.org/10.1207/s15326934crj1083_9
29. Hill EL. Executive dysfunction in autism. *Trend Cogn Sci.* 2004;8(1): 26-32.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.11.003>
30. Beversdorf DQ, Missouri. Autism Summit Consortium. Phenotyping, etiological factors, and biomarkers: toward precision medicine in Autism Spectrum Disorders. *J Dev Behav Pediatr.* 2016;37: 659 - 673. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000351>
31. Frith U. Cognitive mechanisms in autism: Experiments with color and tone sequence production. *J Autism and Child Schizophr.* 1972;2: 160-173.
<https://doi.org/10.1007/bf01537569>
32. Lewis V, Boucher J. Skill, content and generative strategies in autistic children's drawings. *B J Devell Psychol.* 1991;9: 393-416.
33. Craig J, Baron-Cohen S. Creativity and imagination in autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord.* 1999;29(4): 319-26.
<https://doi.org/10.1023/a:1022163403479>
34. Fitzgerald M. Autism and creativity: is there a link between autism in men and exceptional ability. New York, EEUU. Routledge, 2003.
35. Sacks O. Autistic geniuses? We're too ready to pathologize. *Nature.* 2004;429:241.
36. Kasirer A, Adi-Japha E and Mashal N. Verbal and Figural Creativity in Children With Autism Spectrum Disorder and Typical Development. *Front Psychol* 20 Oct 27;11:559238.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.559238>
37. Sachse M, Schlitt S, Hainz D, Ciaramidaro A, Schirman S, Walter H et al. Executive and visuo-motor function in adolescents and adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2013;43: 1222-35.
<https://doi.org/10.1007/s10803-012-1668-8>
38. Ozonoff S. Reliability and validity of the Wisconsin Card Sorting Test in studies of autism. *Neuropsychology.* 1995;9(4):491-500.