

XII Congreso Nacional de AETAPI

Las Palmas 11,12 y 13 noviembre 2004

"Alcanzando metas"

Actualidades y perspectivas en la investigación
neurobiológica del trastorno autista

Dr. Ángel Díez Cuervo

Hace unos años...

“Brotos de estado de pánico
oniroide con búsqueda y rechazo
del contacto al mismo tiempo, por
desaferentación precoz a
frustraciones maternas
masivas” (M. Mahler)

“El lenguaje poco abundante
del niño autista es secundario
a defensas previas contra la
**agresividad sentida
hacia la madre**” *(M. Klein)*

“El comportamiento autista revela
ante todo, y quizás exclusivamente,
la forma cómo ha reaccionado el
niño a un aislamiento afectivo
extremo, asociado a experiencias
que ha interpretado como
amenazadoras para su existencia”
(B. Bettelheim)

“Situación psicotraumática prolongada del niño, debida a una atmósfera anormal entre los padres”

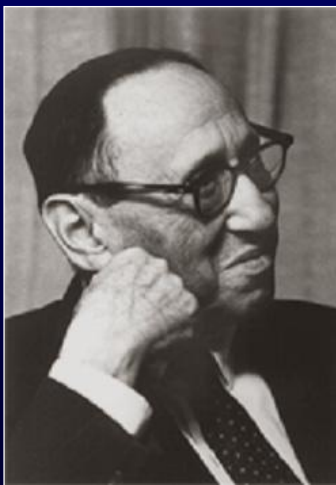
iii Padres frigoríficos!!!

- madre depresiva incapaz de entablar contacto con el hijo *inaccesible*...
- separación del pecho (*madre*) antes de que el bebé tenga un desarrollo emocional suficiente para encarar con éxito la pérdida... Aflicción y duelo, total ruptura psicótica con la realidad, reacciones de ira y pánico, inhibición y regresión como defensa...



- construcción de un muro infranqueable que lo aísla de los estímulos del mundo exterior y lo protege del entorno...

... *La fortaleza vacía*



“Nunca he señalado a los padres como causa patógena primaria del período postnatal”

(Kanner 1968)

Se ha consumido demasiado tiempo, esfuerzos y dinero intentando averiguar cómo podían haber causado los padres el autismo de sus hijos.

Mentiras que seguimos creyendo

- ☺ la posición de los astros el día del nacimiento condiciona nuestra vida
- ☺ una pareja de blancos puede tener un hijo negro
- ☺ la masturbación es mala para la salud
- ☺ solo usamos el 10 por 100 del cerebro
- ☺ beber agua durante la comida engorda
- ☺ estando con la *regla* es perjudicial bañarse, o lavarse los pies. Se fija en la cabeza



Mitos dolosos...

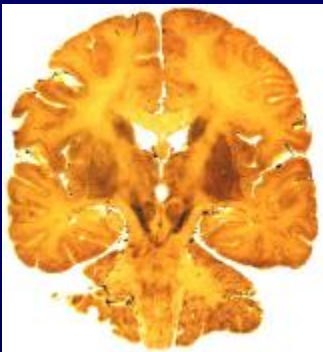
- ☺ el autismo es una forma de retraso mental
- ☺ no es posible diagnosticar el trastorno autista antes de que hayan transcurridos varios años de la infancia
- ☺ como no hay tratamiento específico ni curación, los padres no deben apresurarse para obtener un diagnóstico
- ☺ los factores ambientales son los causantes del trastorno autista
- ☺ la vacuna triple causa autismo, efectos secundarios, enfermedades e incluso la muerte

El niño autista ha sufrido tanto desde su nacimiento, que no quiere salir de su concha para no aumentar su sufrimiento



Le Cri (Munch, 1895) modificado, ...evidentemente

¿Qué es el autismo infantil o trastorno autista?



- el autismo es un trastorno del neurodesarrollo, causado por una disfunción del SNC, que se diagnostica como *un síndrome conductual*.
- caracterizado por la triada de alteraciones cualitativas de la **socialización** (interacción social recíproca), la **comunicación** (lenguaje) y la **imaginación** (simbolización)

- aunque la aparición de los síntomas tiene lugar dentro de los tres primeros años de vida, el trastorno esencial suele estar ya presente en el nacimiento
- hipótesis: se originan durante el embarazo (¿2º trimestre?) y se manifiestan cuando interfieren con el curso normal del desarrollo

Las causas del trastorno autista están en el cerebro de las personas que lo padecen y no en sus padres

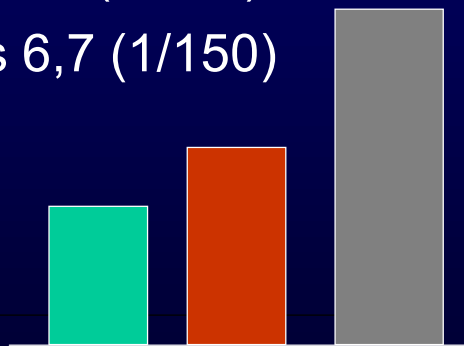


¿Ha aumentado el número o la prevalencia de las personas con autismo?

Prevalencia TEAs (por 1.000) (New Jersey, 2000)

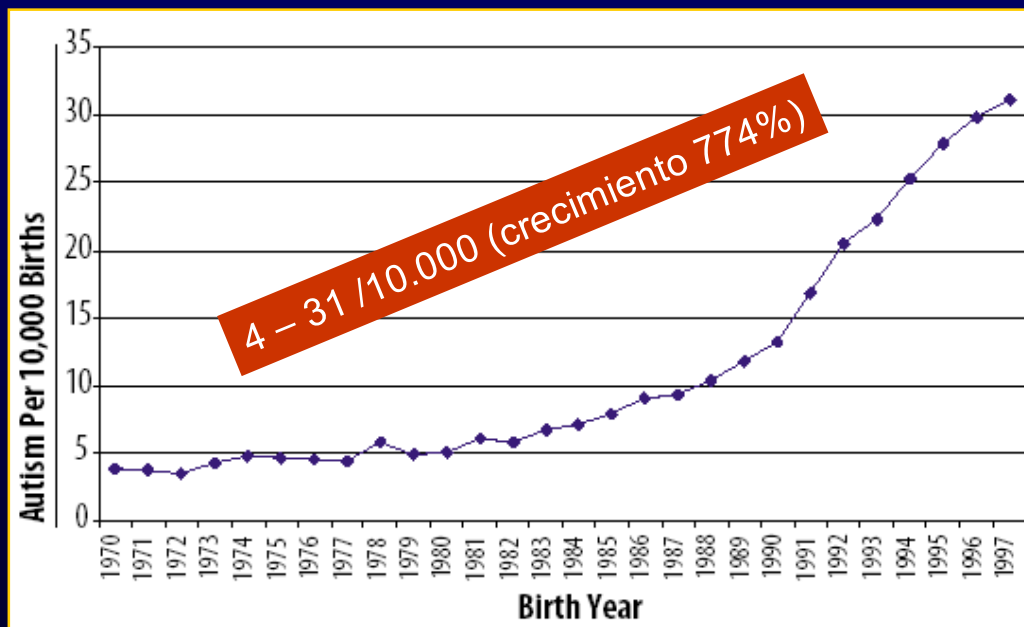
- Tasa total del Trastorno autista 4.0 (1/250)
- Tasa total de otros TEAs 2,7 (1/370)
- Tasa total de todos TEAs 6,7 (1/150)

Población: 8.896
(4.364 M y 4.532 V)
de 3-10 años (*)

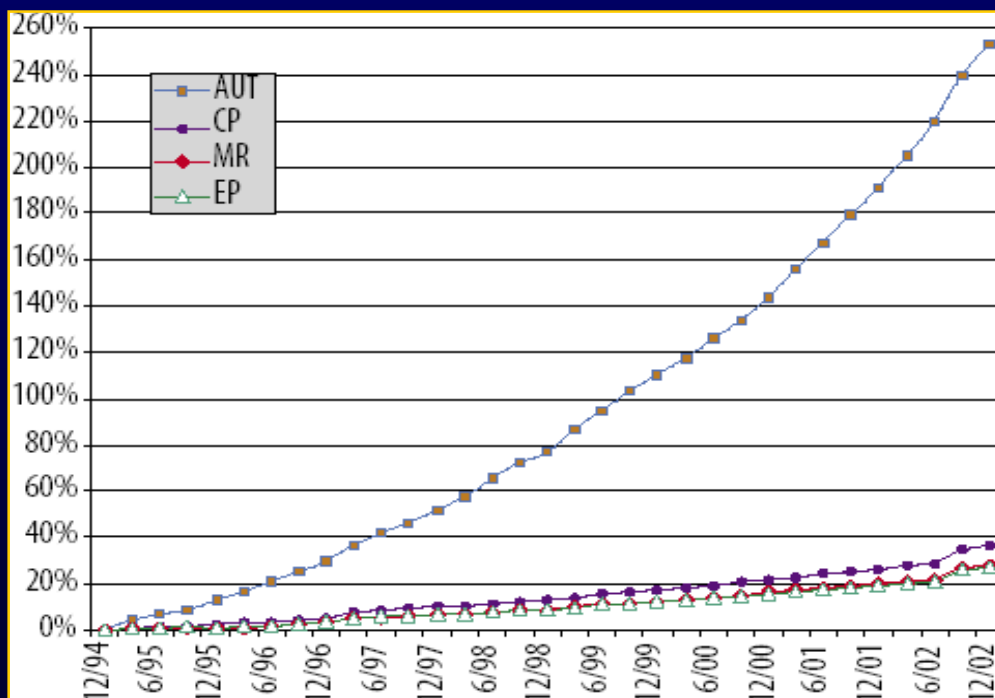


(*) Las tasas de prevalencia de los TEAs en niños de 3-5 años no diferían de los de 6-10 años, en 1998

Tasas de prevalencia de personas con autismo, año nacimiento (1970-1997), para la población de 2002 (CDER, California 2003)



Porcentaje en discapacidades (1994-2002) (CDER, California 2003)



Trastorno autista: Prevalencia

En la actualidad, se acepta:

- el trastorno autista/autismo infantil se encuentra en el 0,1-0,3 % de la población general de niños en edad escolar
- la tasa ha crecido con un incremento medio anual del 3-4%, durante los últimos 35 años
- se mantiene la relación H/M: 4:1
- el 68% presenta discapacidad intelectual de distinta gravedad

Posibles factores *responsables*, todavía no bien documentados:

- cambios en los criterios diagnósticos
- mejores instrumentos diagnósticos
- mayor conocimiento por profesionales y público
- aumento de la detección precoz
- mayor y mejor utilización del diagnóstico de trastorno autista en lugar de retraso mental
- más personas con TEA de alto funcionamiento que llegan a ser padres/madres...

¿Cuál es la etiología o los factores causales del autismo?

Un fondo primario genético (heterogeneidad genética) que podría interactuar con factores ambientales concomitantes (virus, tóxicos, radiaciones, nutrición...), además de la aleatoriedad epigenética (azar)

¿Qué factores genéticos se conocen en la etiología del autismo?

Estudios de gemelos/Autismo

Estudio	<u>% de concordancia</u>	
	MZ	DZ
Folstein y Rutter, 1977	36.0	00.0
Smalley et al., 1988	64.0	9.0
Steffenburg et al., 1989	89.0	00.0
Bailey et al., 1995	69.0	00.0

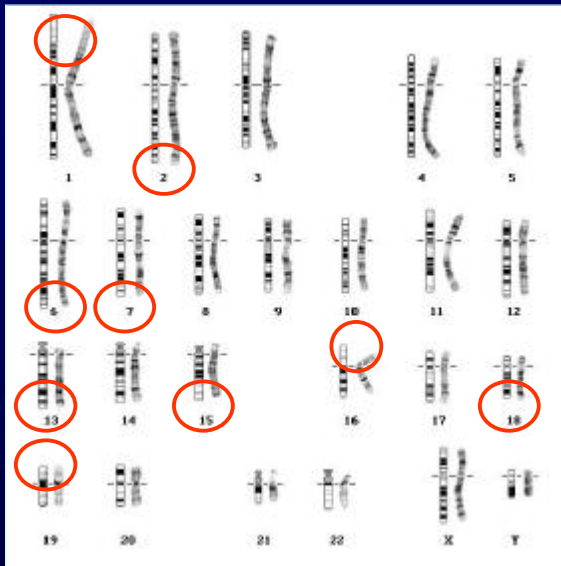
MZ (monocigótico, idénticos, del mismo óvulo); DZ (dicigótico)

Estudios de gemelos/Autismo

- cuando un gemelo monocigótico es autista existe una probabilidad de alrededor del 65% de que el otro también lo sea
- hasta el 76% de gemelos MZ no-autistas presentan trastornos cognitivos, alteraciones del lenguaje y/o anomalías sociales, en comparación con el 0% de DZ

Familias múltiples/Autismo

- la tasa de TEA en hermanos es el 2,2 - 5.6% (*Szatmari et al 1998*)
- el riesgo de TEA en hermanos aumenta unas 100 veces, respecto de la población general (*Folstein et al 1998*)
- expresiones fenotípicas variables del autismo son más frecuentes en familiares que en la población general



En los estudios del genoma completo, se han encontrado varios genes en diferentes

cromosomas (1p, 2q, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 18q, 19p) relacionados con el autismo

Regiones más significativas de conexión del autismo en estudios del genoma completo (*LOD*)

Cromosoma	IMGSAC, 1998	PARISS 1999	Risch et al., 1999	CLSA, 1999
1p			2.15	
2q	0,52	0.64		
6q		2.23		
7q	2,53	0.83	0.93	2.20
13q			0,68	3.00
16p	1,51	0.74		
18q		0.62	1,00	
19p	0,99	1.37		

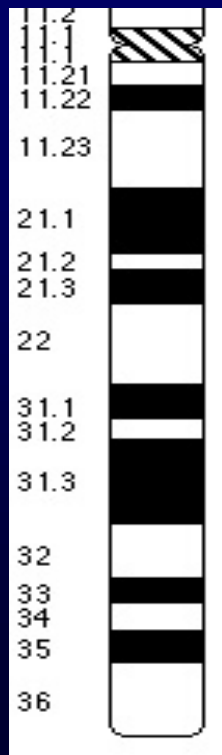
Cromosoma 7q

- FOXP2: primer gen asociado con dispraxia verbal del desarrollo (*Lai et al, 2001*). No autismo (*Newbury et al, 2002*)
- RELN: formación de neuronas y migración neuronal durante el desarrollo fetal. 11 ó más repeticiones de CCG en el autismo (*Persico et al, 2001*). 8 ó más (*Li et al, 2004*). Sin relación (*Devlin et al, 2004*)

Cromosoma 7q

- HOXA1 y HOXB2: desarrollo del cerebelo y parte del tronco cerebral. Variaciones en autismo y en personas sin autismo (*Rodier et al, 2001*)
- WNT2: destino y función neuronal en el desarrollo cerebral (+ tálamo). Predisposición genética para el autismo (*Wassink et al, 2001*), con retraso severo del lenguaje (*Li et al, 2004*).

Cromosoma 7q



D7S1813 (103,6)
 D7S486 (124,0)
 D7S2527 (129,0)
 D7S530 (134,5)
 D7S1804 (136,9)
 D7S640 (137,8)
 D7S495 (144,7)
 D7S684 (147,2)
 D7S1824 (149,9)

CLSA, Barrett *et al.*, 1999
 PARISS, Philippe *et al.*, 1999
 Ashley-Koch *et al.*, 1999
 IMGSAC, 1998
 Risch *et al.*, 1999

(modificado de Lamb *et al.*, 2000)

Genética y autismo



El consenso actual es que *varios genes* interactúan para crear la susceptibilidad a todos los TEA.

- 2-10 genes (Pickles *et al.*, 1995)
- + 15 (Risch *et al.*, 1999)

los mismos genes (2-4) intervendrían en todos los casos, y otros genes actuarían en distintas combinaciones e influirían en la gravedad o la expresión del fenotipo

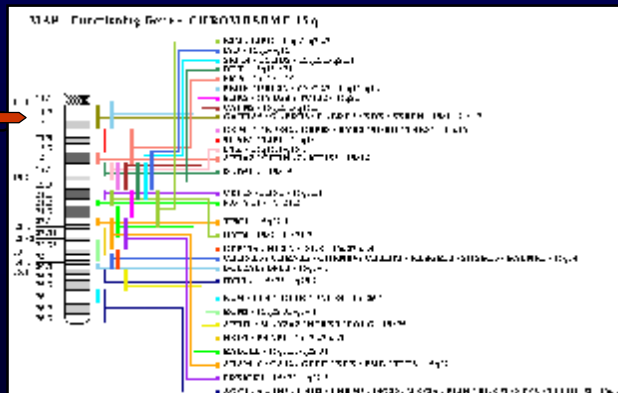
Trastornos asociados/Autismo

Diferentes trastornos con características genotípicas y fenotípicas específicas se asocian con las manifestaciones conductuales del autismo, lo que ha sugerido la existencia de *subgrupos de autismo*

Síndrome de Angelman (“muñeca feliz”)

Microcefalia, tendencia a boca abierta, protusión de lengua, retraso psicomotor, marcha atáxica, *risas frecuentes e inmotivadas, ausencia de lenguaje* (no más de 3-4 palabras). 2/3 presentan autismo

microdelección en 15q11-q13- *GABRB3*, de origen materno

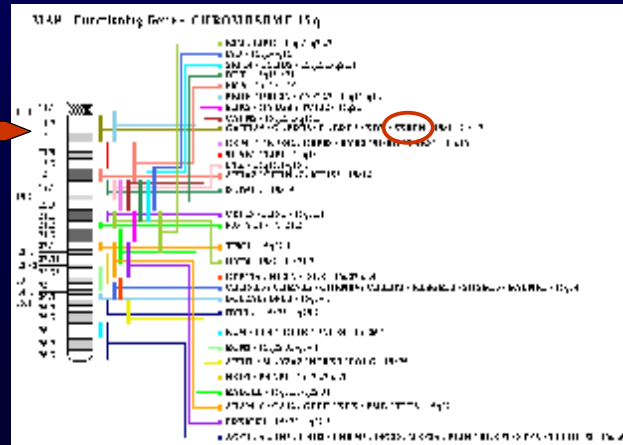


Síndrome de Prader-Willi

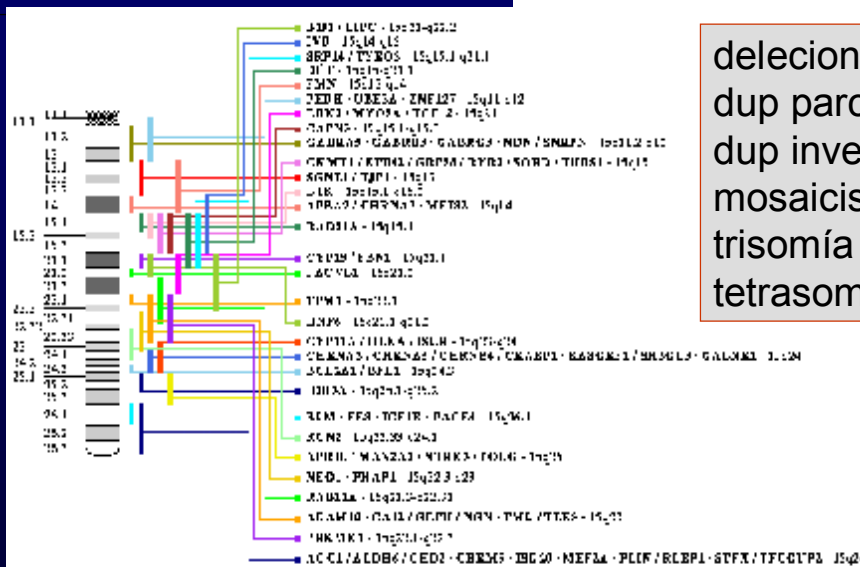


Obesidad, manos y pies pequeños, talla corta, hipogonitalismo, tendencia a hiperfagia, trastornos de conducta, retraso mental, comportamientos obsesivos... Un pequeño porcentaje reúne criterios de autismo

microdelección en 15q11-q13- *SNRPN*, de origen paterno



Cromosoma 15

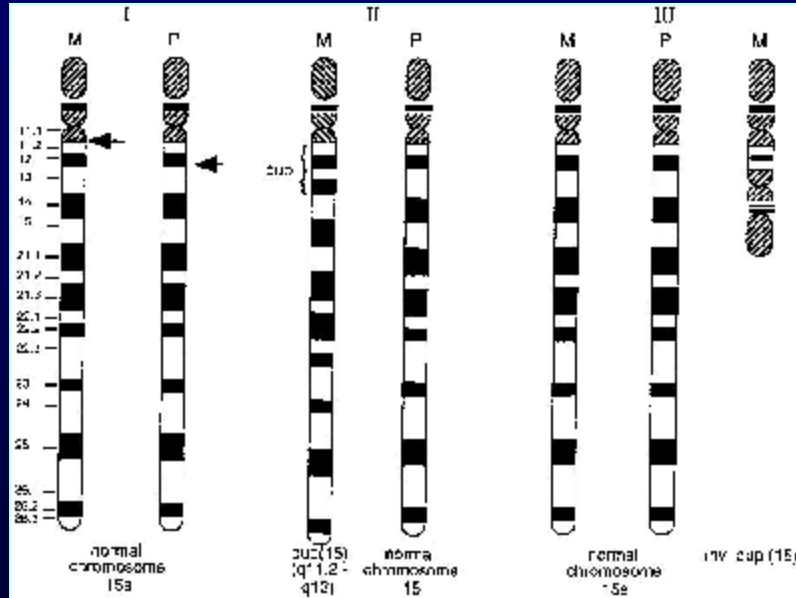


deleciones, dup parciales, dup invertidas, mosaicismo, trisomía parcial, tetrasomía parcial...

¿la intensidad de la alteración es el factor de la gravedad clínica?

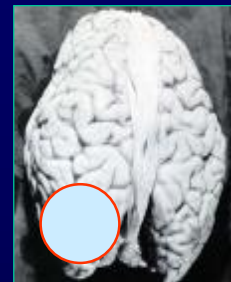
(Wisniewski *et al*, 1979; Wahlström *et al*, 1980; Schinzel, 1981; 1990; Gillberg *et al*, 1991; Robinson *et al*, 1993; Baker *et al*, 1994...)

Cromosoma 15



I: Par de cromosomas 15 normales. II: Cromosoma 15 materno con duplicación intersticial y paterno normal. III: Par normal con cromosoma marcador adicional de origen materno ("duplicación invertida" del brazo corto y el largo proximal)
(Cook, 1998)

Esclerosis tuberosa (enferm. de Bourneville)



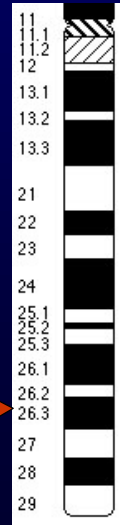
alteración del cromosoma 9 (9q34-*TSC1*) en un 50% y del cromosoma 16(16p13-*TSC2*) en otro 50%

- hamartomas en piel, SNC, riñones o corazón
- epilepsia, retraso mental, angiofibromas faciales (1/3)
 - el 17-58% de las personas con manchas acrómicas, espasmos de flexión e hipsarritmia (síndrome de West) padece Esclerosis Tuberosa con Autismo
- el riesgo de padecer TA es 200-1000 veces más elevado en los niños/as con TSC que en la población general.

Síndrome de Cornelia de Lange

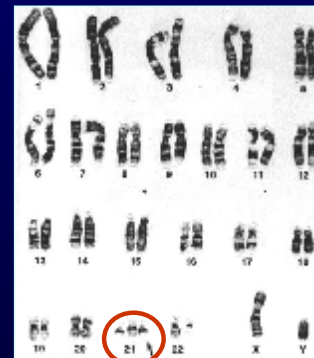
la mayoría son casos esporádicos por alteración de un gen (?) en el brazo largo del cromosoma 3 (3q26.3) o por duplicación

Retraso del crecimiento, antebrazos, manos y pies cortos, nariz pequeña y respingona, cejas arqueadas, pestañas rizadas, miopía, alteraciones cardíacas congénitas, estenosis pilórica, criptorquidia... Se han descrito características autistas, irritabilidad, agresividad, conductas autolesivas...



Síndrome de Down

Trisomía 21: no-disyunción (95%) 47,XX (ó 47,XY)+21; translocaciones (1-5%) (14q-21q) y mosaicismos (1-2%)



Braquicefalia, hipotelorismo, macroglosia, protusión de lengua, hendiduras palpebrales oblicuas, epicanthus, aplanamiento dorso nasal..., talla y extremidades cortas, surco palmar, dedos en tridente, incurvación meñique, alteraciones cardíacas congénitas, diástasis del recto, hipotonía, hipotiroidismo, miopía... Retraso mental variable, ... depresión, Alzheimer (21q21.1- ApoE) (en 40-50% mayores de 45a)

Fenilcetonuria

mutaciones en el cromosoma 12 (12q22-q24.1)-*PAH*

RM grave, microcrania, hipertoniá hiperactividad,, estereotipias, agresividad, alejamiento, autolesiones... Enfermedad sometida a detección obligatoria de los RN, con tomas de muestras de sangre en las primeras 24 horas de vida ("prueba del talón"). Se dispone de tratamiento corrector con la instauración de una dieta pobre en fenilalanina.



Hipomelanosis de Ito

La mayoría son esporádicos.
Se han sugerido diferentes mosaicismos en el cromosoma X



Hipopigmentación de la piel, con bordes irregulares, en distintas zonas del cuerpo, suelen estar presentes desde el nacimiento o aparecen durante la lactancia

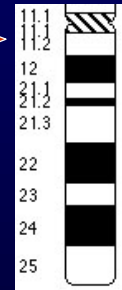
El 90% presenta epilepsia, asimetría corporal, escoliosis, alteraciones oculares, macrocefalia, hipotonía, hipertelorismo, paladar hendido... El 18% se asocia con TEAs, trastornos del sueño, conductas autolesivas, hiperactividad...

Neurofibromatosis tipo 1

carácter hereditario de tipo autosómico dominante
mutaciones en 17q11.2-NF1



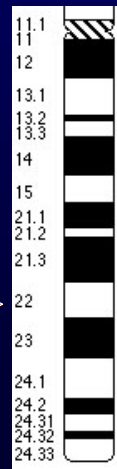
Son específicas las manchas “color café con leche” y los neurofibromas cutáneos. También talla corta, macrocrania, glioma óptico, *pecas* en axilas, nódulos de Lisch (hamartomas del iris), retraso mental, crisis epilépticas, conducta disruptiva, alteraciones de la conducta social y la comunicación...



Síndrome de Noonan

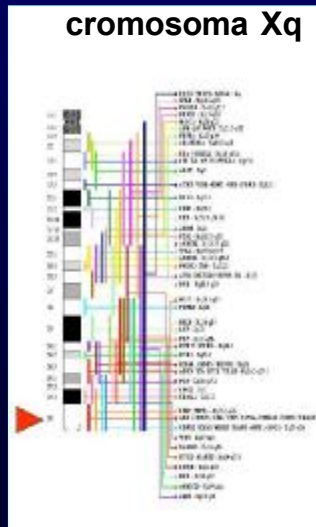
Herencia autosómica dominante. Entre el 30-75% se transmite de padres a hijos, en la mayoría vía materna
gen responsable en 12q.22-qter

Se caracteriza por retraso mental, cardiopatía congénita, talla corta, deformidades del tórax, hipotonía, dismorfias faciales, criptorquidia... con conductas inflexibles rutinarias, comportamiento estereotipado y restringido, dificultades en las relaciones sociales ...



Síndrome de Rett

mutaciones del gen *MECP2* en el cromosoma X (Xq28),
entre los locus *L1CAM* y *RCP/GCP*



- **Criterios diagnósticos necesarios** PC normal al nacer, desarrollo psicomotor normal hasta los 6 meses, desaceleración del crecimiento, pérdida del uso intencional de las manos, disfunción de la comunicación y conducta social, movimientos estereotipados de las manos, trastornos de la marcha...

- **Criterios de apoyo:** disfunción respiratoria en vigilia, epilepsia en el 50%, distonía en extremidades inferiores, pies hipotróficos...

- **Existencia de formas atípicas**



Síndrome de Rubinstein-Taybi

La mayoría esporádicos. Algunos familiares y en gemelos MZ
microdeleciones en 16p13.3



Estatura corta, retraso motor, microcefalia, cara estrecha, nariz prominente, filtro corto, implantación baja de cabello, cejas grandes, pestañas largas, dedos gordos grandes, hipotonía, crisis epilépticas, estereotipias motoras, autoestimulaciones...

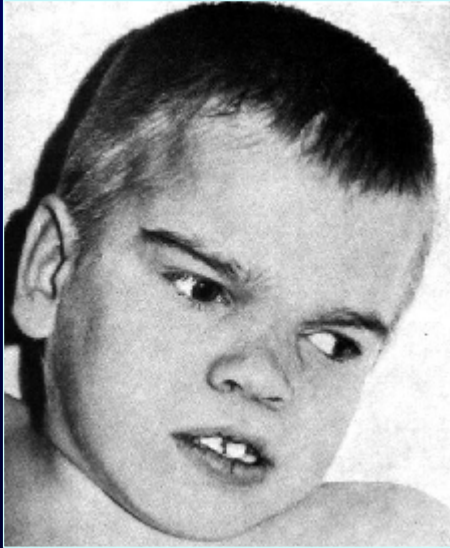


(“Síndrome de los dedos gordos del pie y la mano grandes”)

Mucopolisacaridosis

(Síndrome de Sanfilippo)

Trastorno recesivo autosómico. Alteración genética en el cromosoma 12 (12q14) (deficiencia enzimática de la degradación de mucopolisacáridos)



Rasgos faciales bastos, cuello corto, rigidez de articulaciones, dorso nasal deprimido, cejas y pestañas espesas, ventanas nasales anchas, labios gruesos, retraso de dentición, hipoacusia, hirsutismo, irritabilidad, agresividad, crisis epilépticas, hepatosplenomegalia, alteraciones óseas... Deterioro progresivo, raramente sobreviven hasta la tercera década (infecciones...)

Síndrome de Sotos

alteración en 5q35-*NSD1*

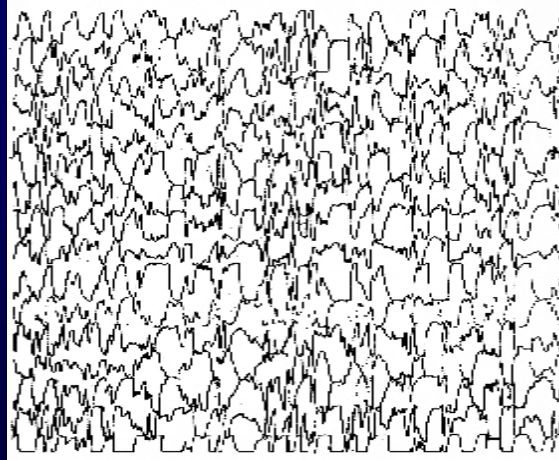
Los estudios bioquímicos y hormonales son normales, incluida la hormona del crecimiento. Rasgos fenotípicos peculiares (peso y talla exagerados desde el nacimiento, dentición precoz, frente prominente, paladar ojival, hipertelorismo, dolicocefalia, implantación alta del cabello, prognatismo...). Suele acompañarse de retraso psicomotor y mental, con lentitud y torpeza motora.



Síndrome de West

Los espasmos infantiles surgen en un período decisivo para la maduración normal del cerebro (entre los 4-7 m de edad)

F1-C3
C3-T3
T3-O1
O1-O2
O2-T4
T4-C4
C4-F2
F1-F2
F1-Cz
F2-Cz
F7-Cz
F7-F8
F8-Cz
T3-Cz
T3-T4
T4-Cz



La alteración produce el descenso del umbral convulsivo, la facilitación de las crisis epilépticas y la regresión o parada del desarrollo psicomotor

Síndrome de West



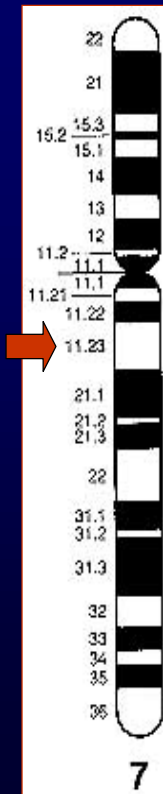
(A) mirada fija e inmovilidad en un niño con S. de West criptogenético, seguido por un espasmo clínico (B). El espasmo puede ser asimétrico en S. de West sintomático (C)

(Fusco y Vigeveno 1993)

Síndrome de Williams

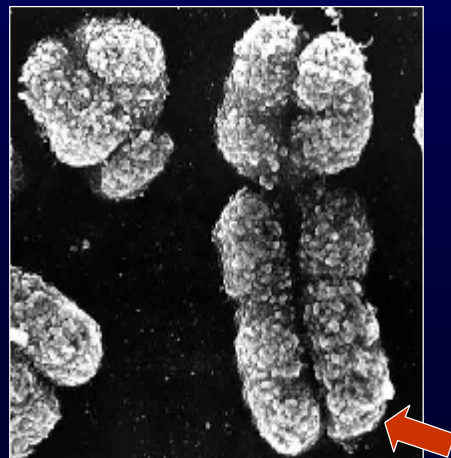
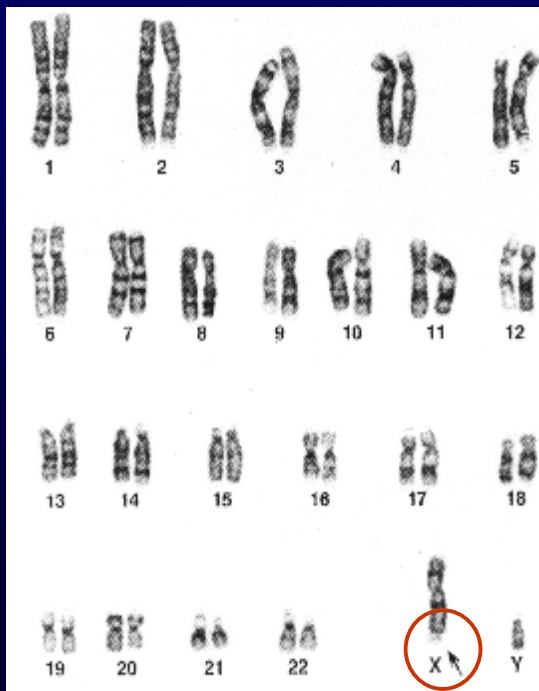
Trastorno del desarrollo que incluye:

- enfermedad vascular (EASV)
- características craneofaciales (*"cara de duende"*)
- retraso mental (rango amplio)
- hipercalcemia infantil (CGRP)
- *rasgos conductuales específicos*



microdelección en 7q11.23-*elastina*

Cromosoma X-frágil

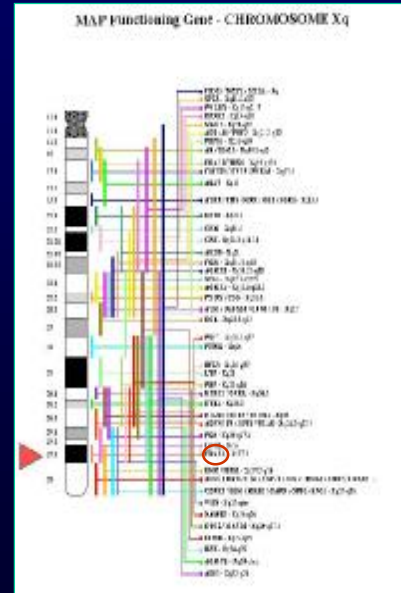


Síndrome de X-frágil

Cara alargada, mandíbula prominente, orejas grandes, discreta ptosis palpebral, paladar ojival, macroorquidismo postpuberal, retraso mental variable, *rasgos autistas*, en un porcentaje discordante (0-20%) autismo.

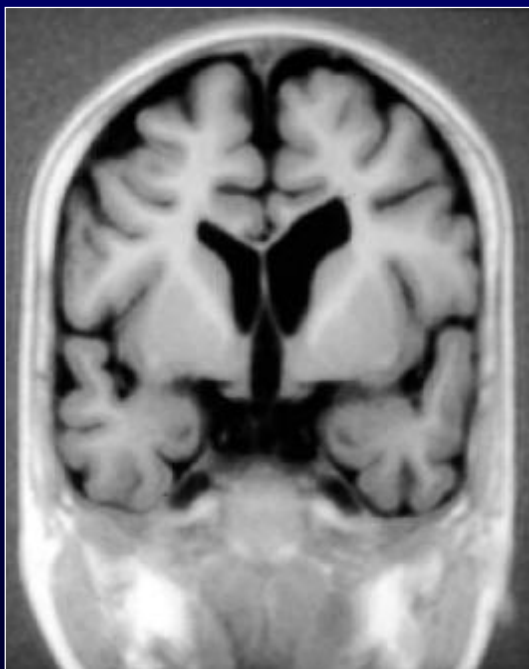
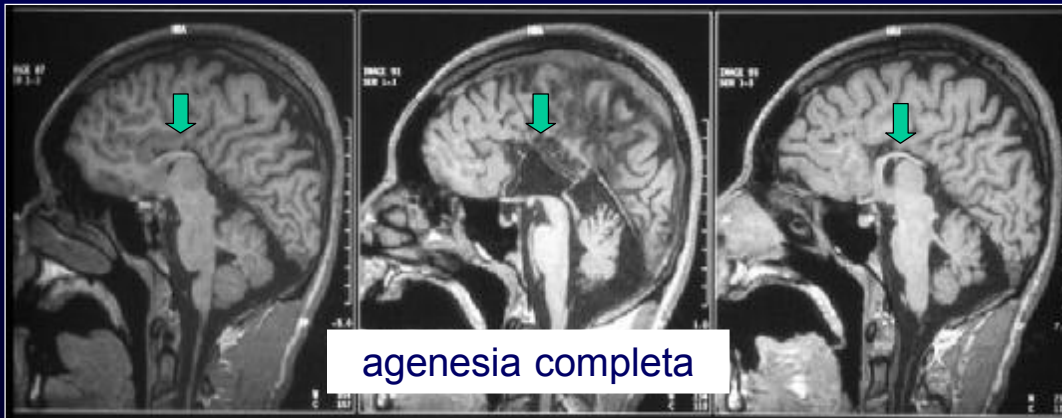


Secuencias repetidas
del triplete CGG en
Xq27.3 (*FMR1*)
< 50 (normales)
51-200 (portadores)
> 200 (afectados)

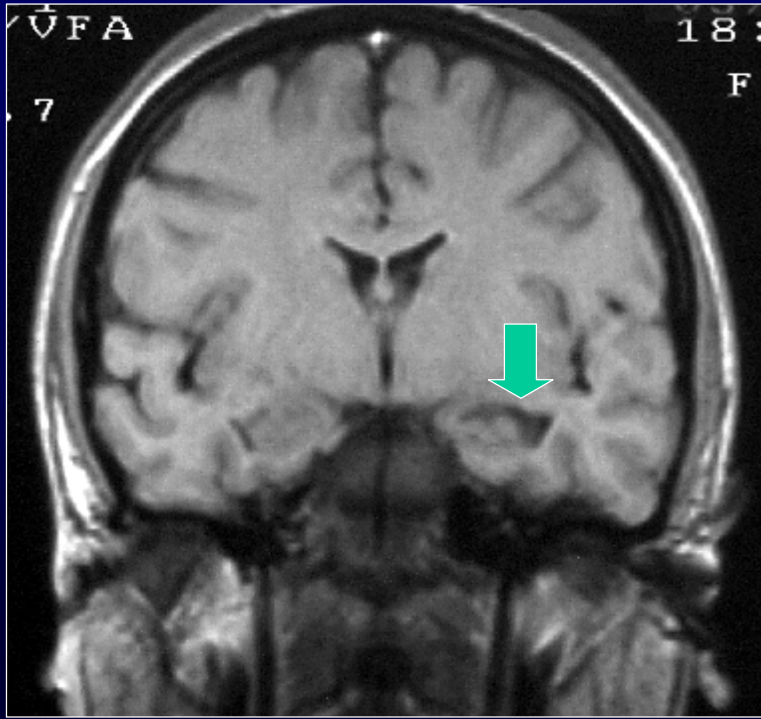


¿Cuáles son las anomalías estructurales y funcionales que se han encontrado en el cerebro de personas con autismo?

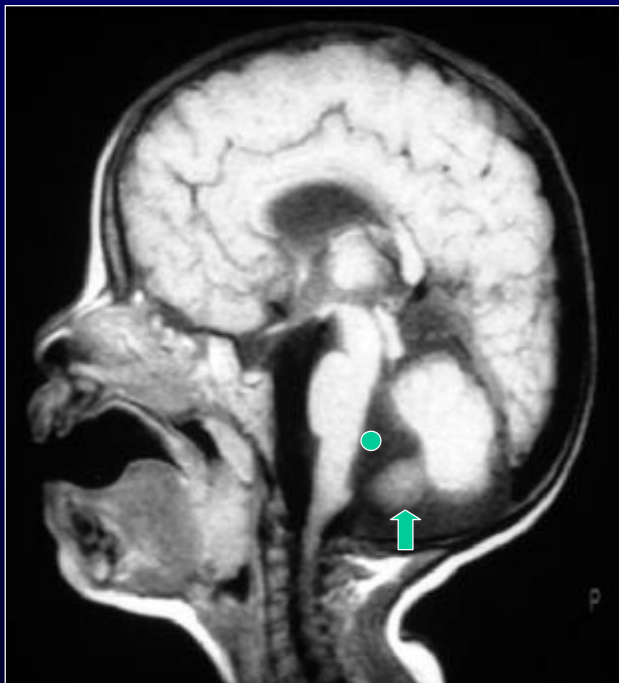
anomalías del cuerpo calloso en autistas



atrofia córtico-
subcortical, aumento
ventrículo izquierdo,
hipoplasia sustancia
blanca y
práctica ausencia de
fascículos de
asociación



esclerosis hipocampo mesial izquierda

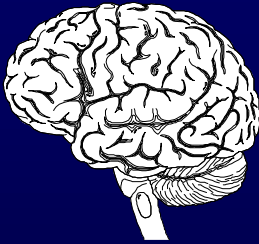


- dilatación del IV ventrículo
- ↑ atrofia vermis cerebeloso inferior

- la mayoría de las anomalías estructurales cerebrales encontradas no son específicas del autismo, también se han hallado en otras encefalopatías sin autismo
- es posible que sean la causa de algunos trastornos asociados (retraso mental, epilepsia...)

¿Se han encontrado algunas anomalías histopatológicas significativas en el cerebro de personas con autismo?

Desarrollo del cortex cerebral



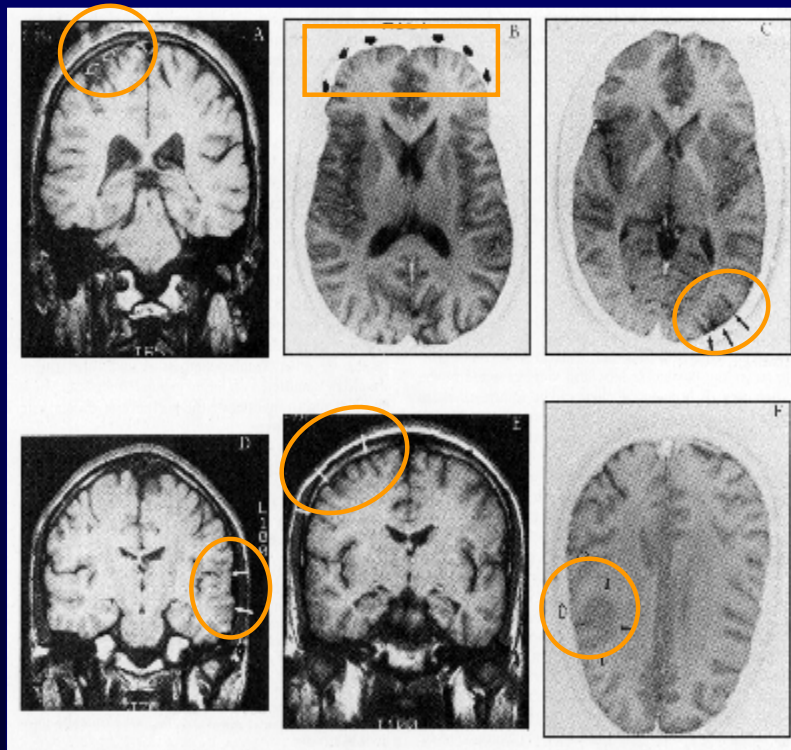
- Las neuronas del cortex cerebral forman una estructura radial y laminar altamente organizadas. Se caracteriza por seis capas, y cada una de ellas se compone de neuronas especializadas con conexiones sinápticas específicas.
- Todas las etapas del desarrollo cerebral (proliferación celular, migración neuronal, localización final, establecimiento de las conexiones interneuronales, poda selectiva, multiplicación glial, diferenciación neuronal, mielinización...) son críticas para el adecuado funcionamiento cortical.
- Defectos en este proceso dinámico pueden subyacer en los trastornos del desarrollo

Trastornos de la migración neuronal

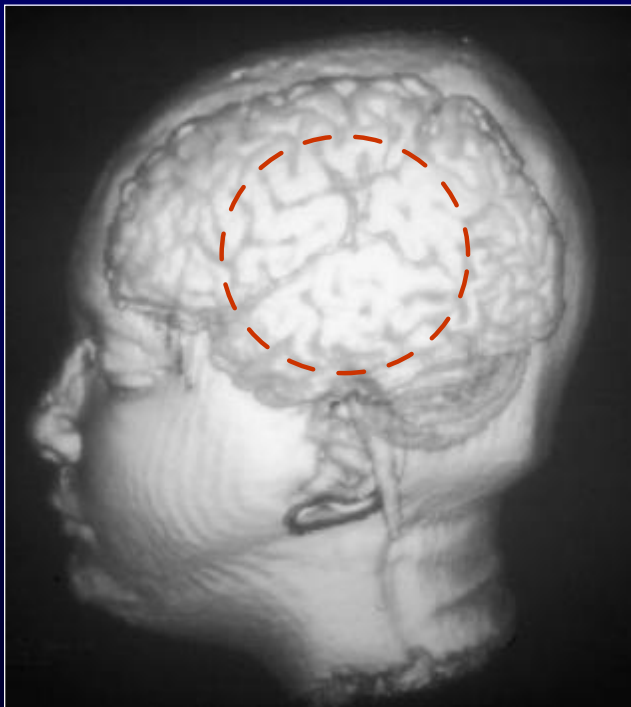
(Rakic P, 1995)



- En el lóbulo frontal, por ser el trayecto migratorio más largo del cerebro y estar implicado el mayor número de células, las alteraciones migratorias pueden ser más frecuentes pero menos reconocibles, que en otras áreas cerebrales.
- Un número “pequeño” de neuronas heterotópicas, al estar esparcidas en la voluminosa sustancia blanca del lóbulo frontal, puede impedir con facilidad su detección. Puede ocurrir lo mismo, aunque en menor grado, en el lóbulo temporal (hipocampo, polo anterior...)



Malformaciones del desarrollo cortical en RMN de 6 autistas (*Piven, 1990*)



displasia cortical
(paquigiria)
perisilviana y
perirolándica
izquierdas

RMN tridimensional

Conexiones de cortex orbitofrontal-amígdala-lóbulo temporal

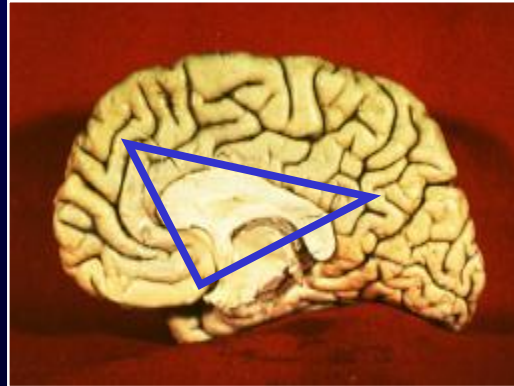
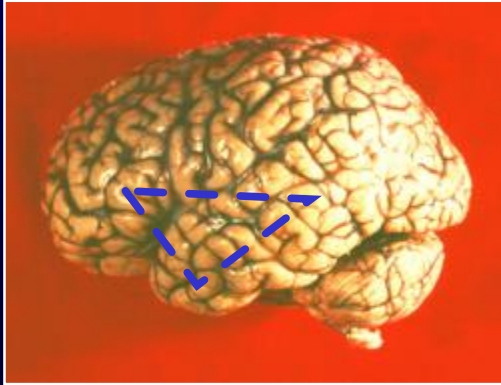
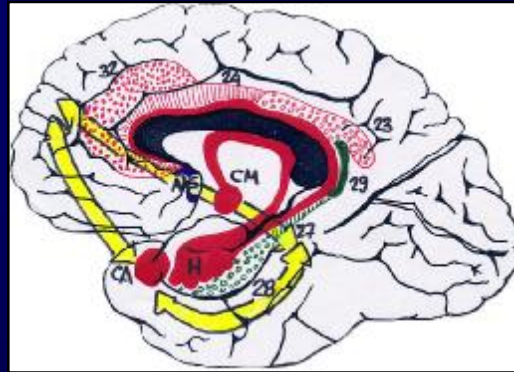
CA: cuerpo amigdalino

H: hipocampo

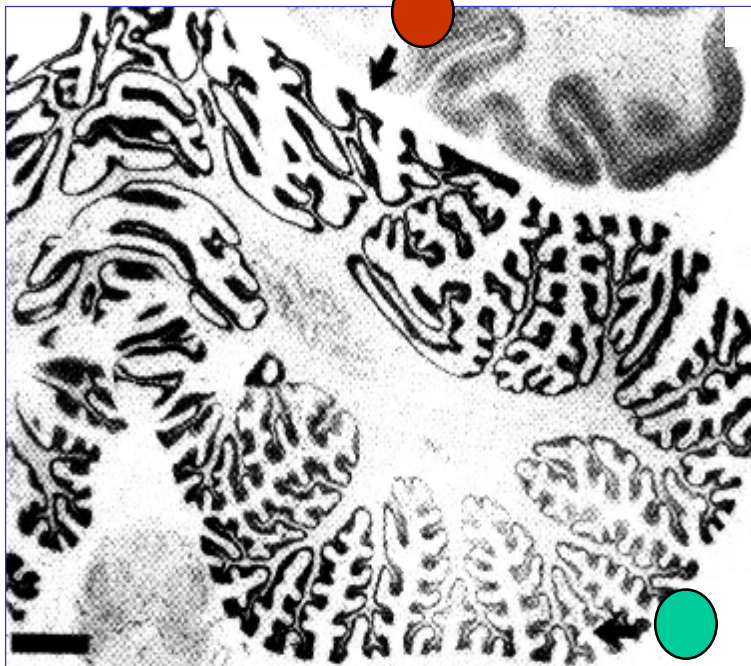
AS: área septal

CM: cuerpo mamar

Córtex límbico 32-24-23-29-27-28

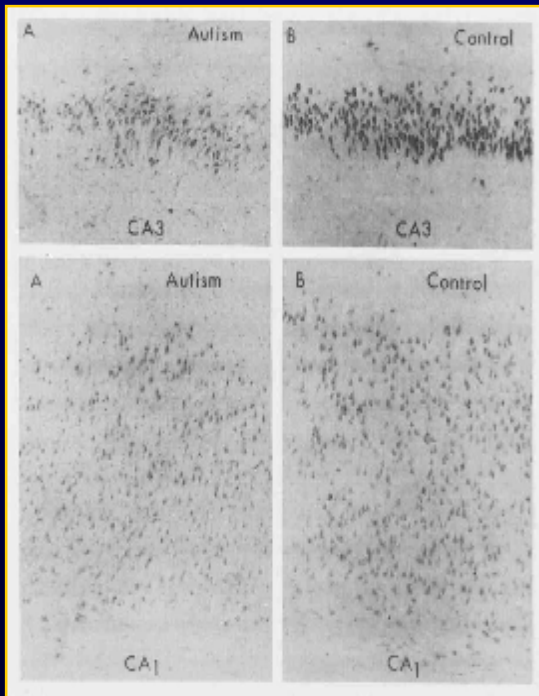


cerebelo de autista (varón, 29 años) (Gillberg y Coleman, 1992)

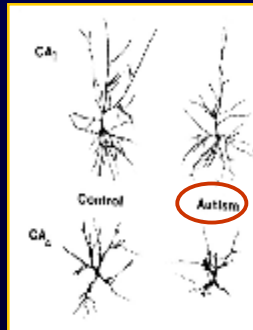


● normal ● atrofia (pérdida de células de Purkinje)

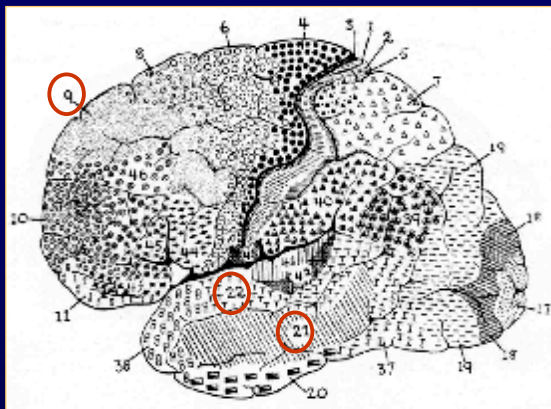
HISTOPATOLOGÍA (Kemper y Bauman 1992)



microfotografía que muestra las células anormalmente pequeñas y muy compactas en dos áreas del hipocampo (6 autistas comparados con 6 controles, de 9 a 29 años)

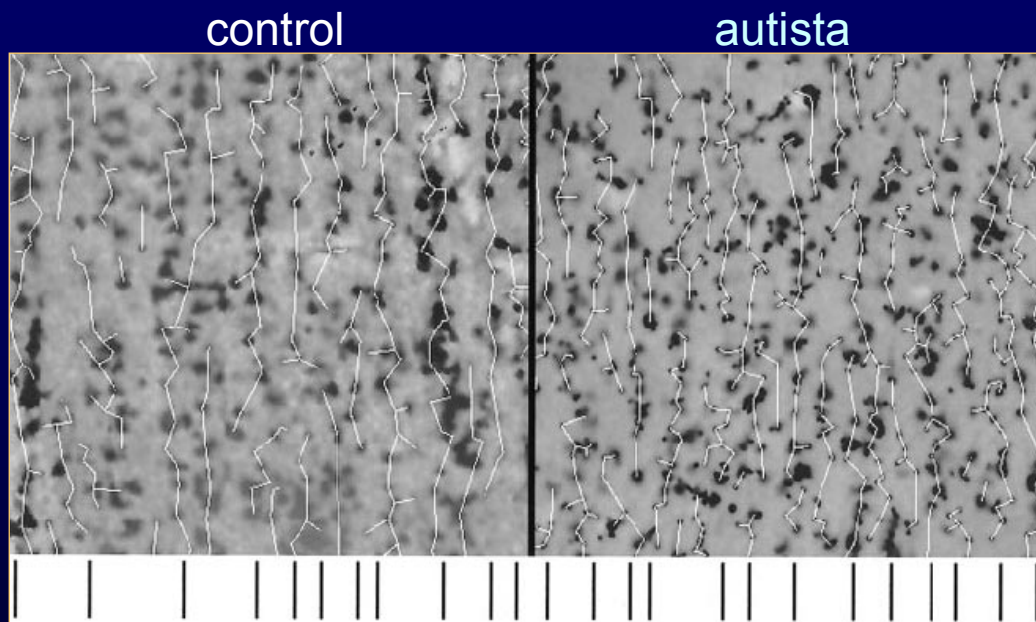


Dibujos de neuronas en dos áreas del hipocampo

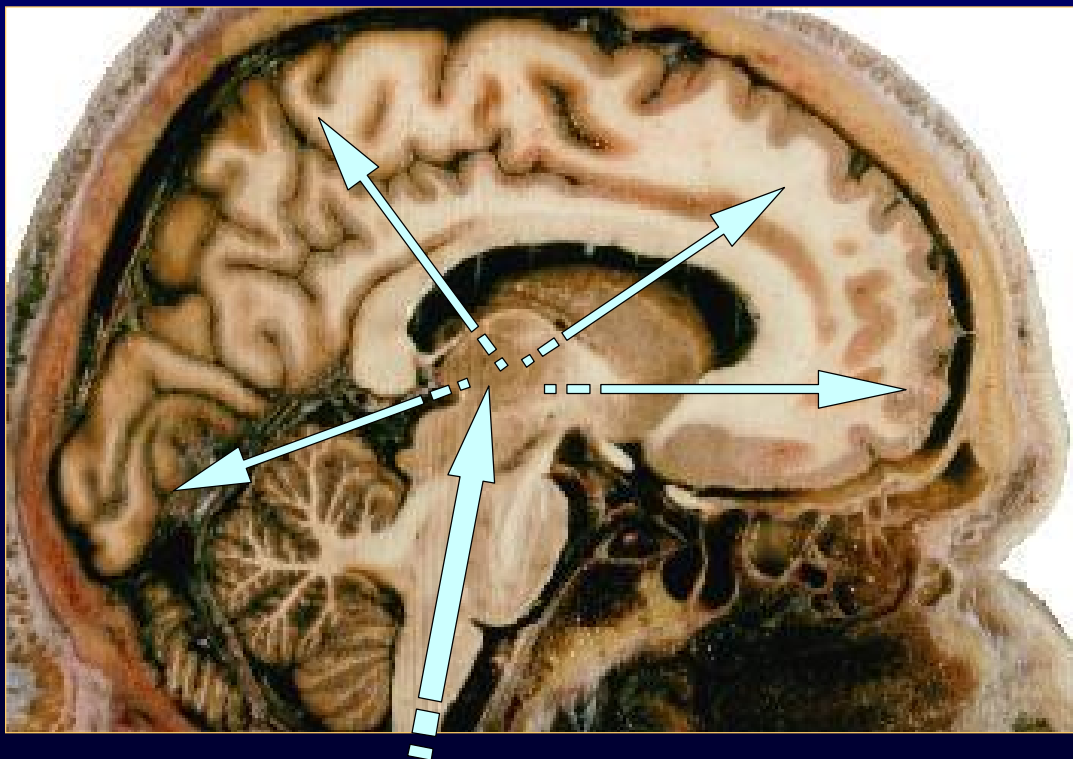


En 9 autistas (~12a.) y 4 controles (~15a), se obtuvieron imágenes digitalizadas de la lámina III en las áreas 9 (cortex prefrontal), 21 (circunvolución temporal media) y 22 (zona témporo-parietal posterior), para estudiar las características morfológicas de las minicolumnas celulares

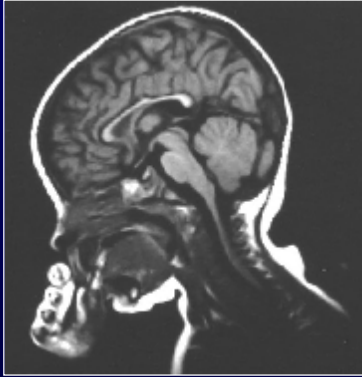
(Casanova et al. 2002)



Las líneas inferiores definen los límites de cada minicolumna:
10 en el cerebro de un control y **12** en el de un autista



En el autismo, cada terminal talámica aferente parece
 inervar más minicolumnas que en el cerebro normal



Las investigaciones de imagen con resonancia magnética estructural (RMN) han reportado un aumento del volumen total del cerebro, los lóbulos parieto-temporales y los hemisferios cerebelosos, pero no de los lóbulos frontales, en las personas con autismo.



El cerebro de la persona con autismo *no sufre* la poda neuronal y queda *superconectado*, pero disfuncionante

(Kemper y Bauman 1998; Bailey et al. 1998; Rutter et al. 1999...)

HISTOPATOLOGÍA

- Los resultados de las escasas necropsias realizadas no muestran pruebas de lesiones o señales que indiquen daños postnatales
- La neuropatología sugiere inmadurez neurológica y el fracaso del desarrollo debido a anomalías durante el período gestacional
- El autismo es un trastorno neurobiológico que se origina durante el desarrollo cerebral

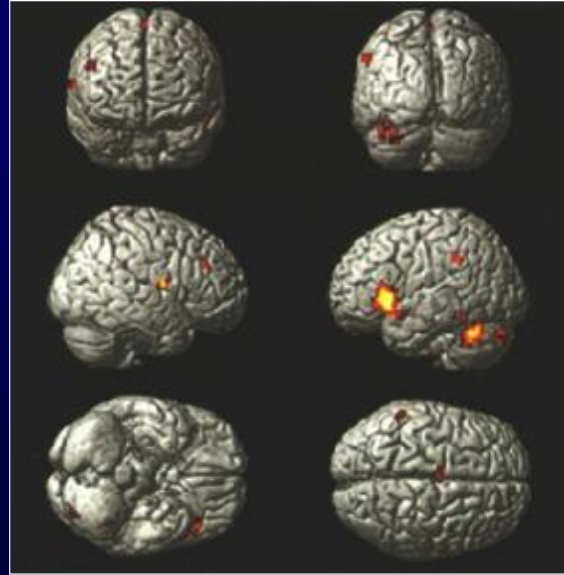
(Bauman, 1991)

Neuroimagen

- no tiene indicación en el diagnóstico clínico
- la RM funcional (RMf) permite el examen no-invasivo de la arquitectura cerebral funcional de personas con autismo durante la realización de tareas experimentales, y hace posible estudiar la relación entre la activación cerebral regional y los síntomas psicopatológicos.

(Boddaert y Zilbovicius 2002)

- la RMf explora el consumo y la distribución del oxígeno en los tejidos biológicos.
- durante la activación de una región cerebral específica, hay un aumento de fluido sanguíneo en esa región.

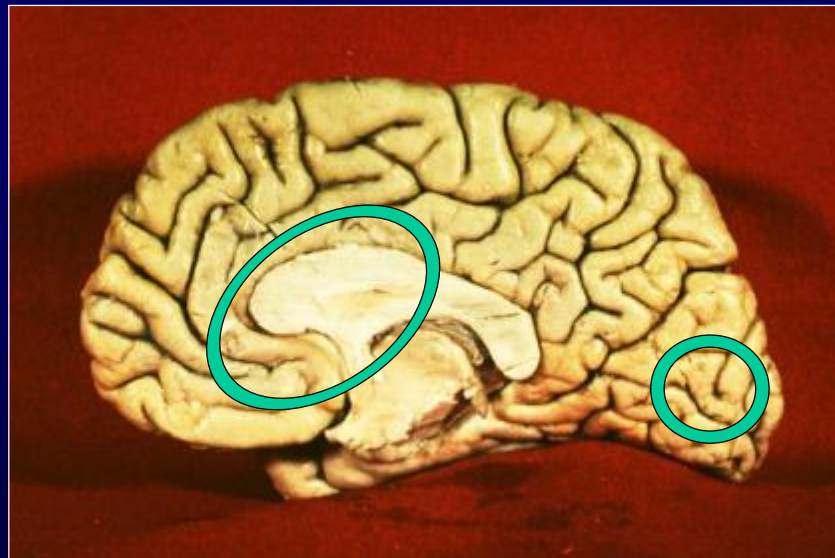


Mapas de activación cerebral en sujetos normales durante tests de lectura. (Uggetti y Termine 2003)

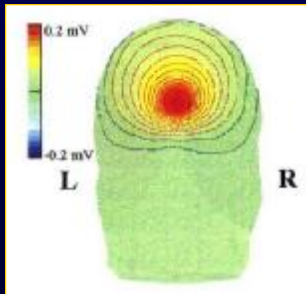
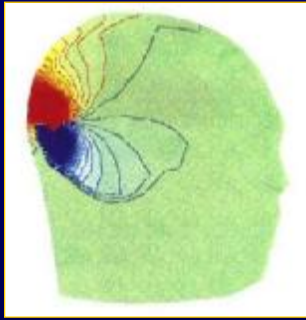
Los estudios de neuroimagen funcional, realizados en el autismo, se han focalizado en tres categorías de investigación:

- reconocimiento de caras
- mentalización (“teoría de la mente”)
- funciones ejecutivas.

- fisiológicamente, el reconocimiento de caras (percibidas holísticamente) y el reconocimiento de objetos (procesados analíticamente) se encuentran apoyados en sistemas neuronales distintos que emplean estrategias y/o algoritmos diferentes.



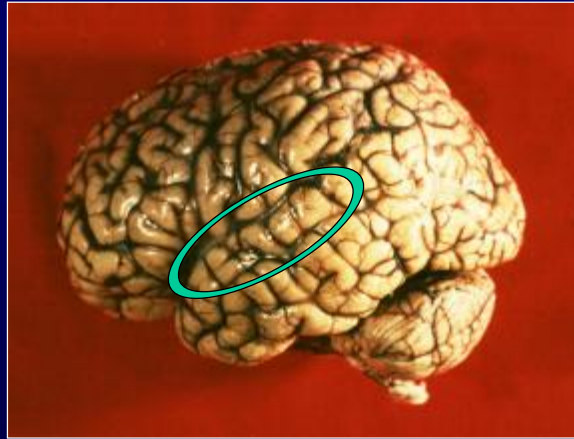
La actividad anormal en los lóbulos temporales mediales y el cortex visual pueden ser la base de los déficits en el reconocimiento de caras.



- Las investigaciones sugieren que las personas con autismo no tienen una especialización cortical para el reconocimiento de caras, por lo que emplean el mismo neurocircuito que se utiliza para el procesamiento de objetos.

- La “Teoría de la Mente” (ToM) o “mentalización” es la capacidad cognitiva para inferir “estados mentales” (pensamientos, deseos y creencias) a los *otros*, con el fin de explicar su conducta.

(Baron-Cohen 1995)



La activación anormalmente baja en un sistema cerebral que incluye el cortex orbitofrontal, la cisura temporal superior y la circunvolución temporal superior izquierda pueden subyacer en la alteración de la mentalización (ToM)

- Las funciones ejecutivas son un grupo de capacidades neuropsicológicas de más alto-nivel que permite el mantenimiento de una actitud apropiada para resolver problemas con el fin de conseguir un objetivo, como planificar la conducta, inhibir acciones automáticas y retener información en la memoria de trabajo”

(Happe 1999; Klin et al, 1999)

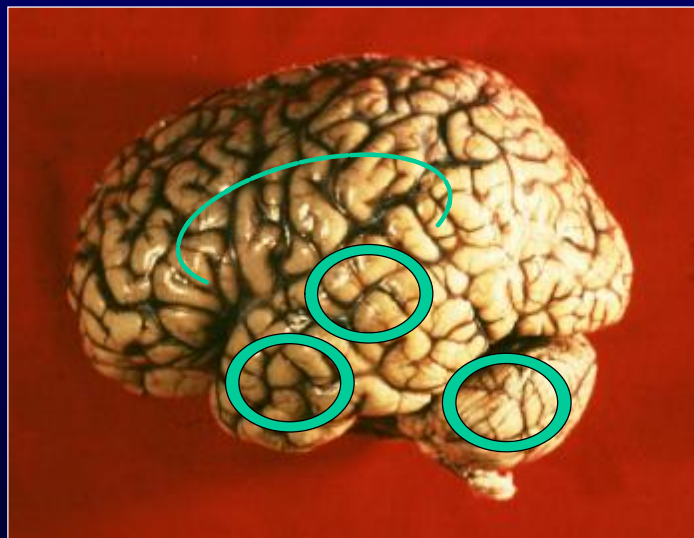
Los estudios de resonancia magnética con espectroscopia (RME) han encontrado en las personas autistas:

1) reducción de la síntesis y aumento de la degradación de las membranas corticales prefrontales*

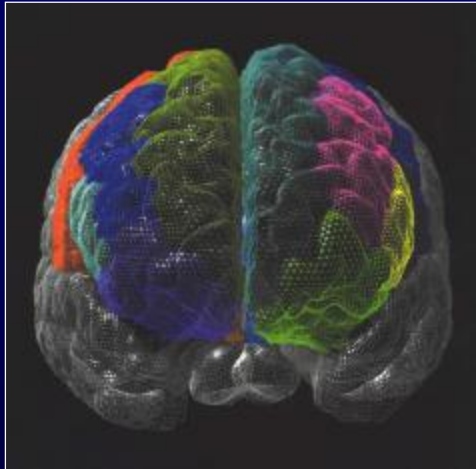


* (Minshew et al 1993)

2) disminución de la concentración del N-acetil-aspartato (NAA) en amígdala, hipocampo, cíngulo, área de Wernike y cerebelo**



** (Chugani et al 1999, Otsuka et al 1999; Hisaoka et al 2001, Friedman et al 2001)

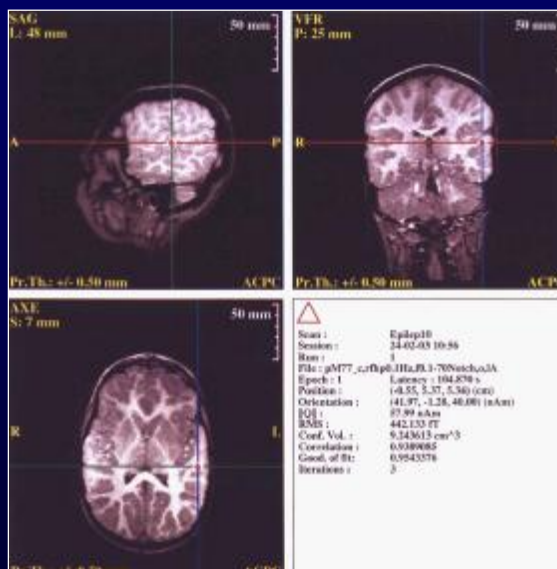


La literatura científica disponible de RMf indica la existencia de redes neuronales anormales que subyacen en el reconocimiento de caras, la mentalización (ToM) y las funciones ejecutivas en el autismo.

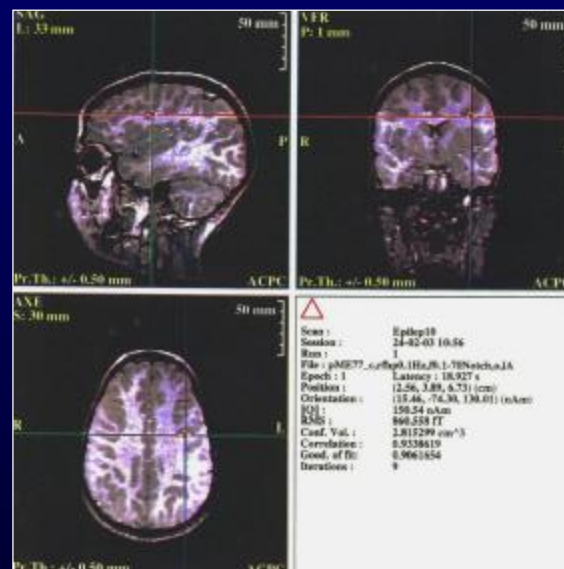
(AmJPsych 2004)

MEG (▲ dipolos)

JPE (M A 8a) (HC 5078/04)

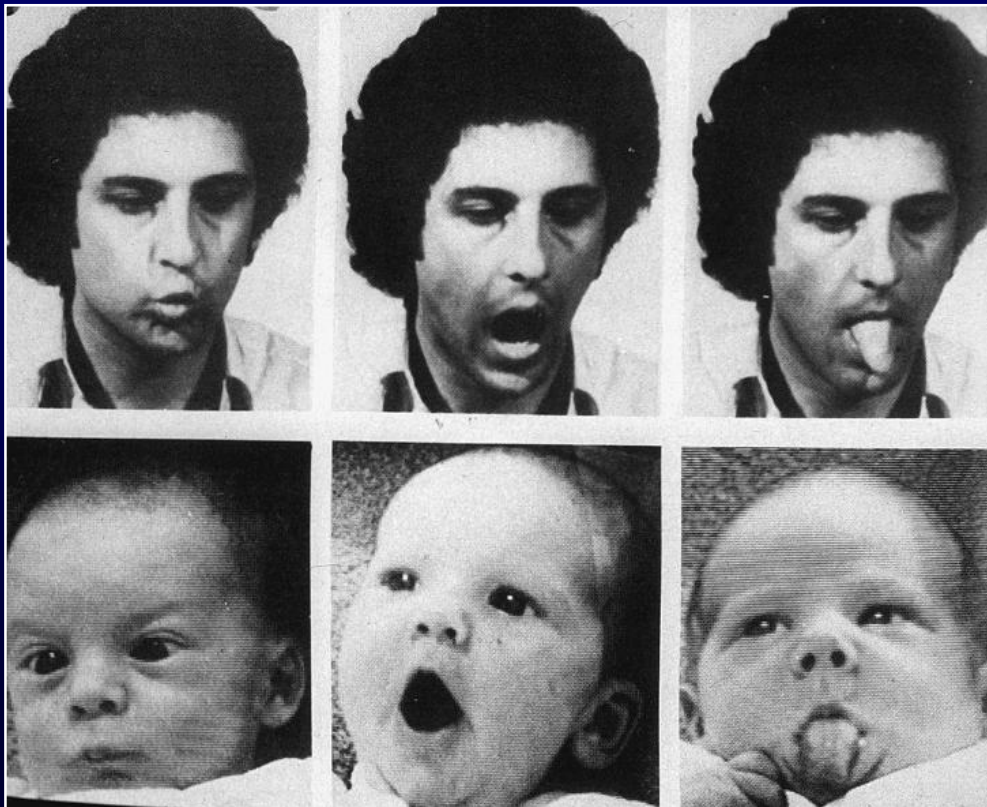


lóbulo temporal izquierdo
(circunvolución superior, áreas
perisilvianas)



lóbulo frontal izquierdo
(surco precentral)

- la imitación temprana es una habilidad social y los déficits graves en niños autistas pueden obstaculizar el desarrollo de la comprensión social
- estudios de imitación neonatal han demostrado que los lactantes muy jóvenes son capaces de la imitación “real” basándose en las capacidades representativas.
- la ausencia de capacidad imitativa podría ser uno de los signos precoces del autismo



- las muestras de los estudios con RMf (grupos pequeños de adultos de alto-funcionamiento o con síndrome de Asperger) no son representativas de la población autista general y los resultados no se pueden generalizar a otras personas con autismo y con características distintas (edad, sexo, nivel de funcionamiento cognitivo, con o sin trastornos comórbidos...)

- la RMf es muy difícil de realizar en niños pequeños con autismo.
- se ha sugerido la necesidad de utilizar tareas neuropsicológicas apropiadas fuera del escáner para los niños, y tareas semejantes dentro del escáner para niños mayores, adolescentes y adultos.



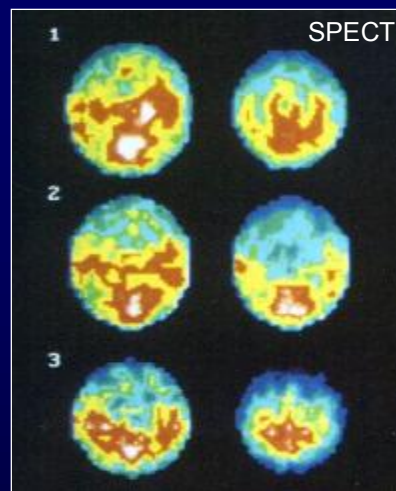
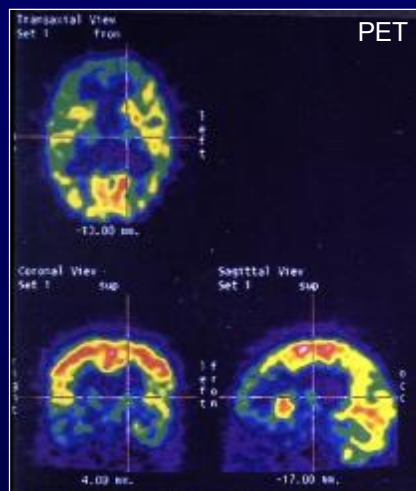
M B, de seis años, en la RMN del Hospital de la Universidad de Georgetown (Washington). El objetivo es medir cómo procesa su cerebro la luz y el movimiento, pulsando botones en un test semejante a un videojuego, mientras el potente escáner mide la actividad cerebral.

(Zeffiro et al 2004)



El Dr. Thomas Zeffiro, director del Centro de Neuroimagen Funcional y Molecular en el Hospital de la Universidad de Georgetown (Washington), coloca a MB, de seis años, un nuevo aparato que explora la actividad cerebral sin tener que permanecer dentro de la RMN

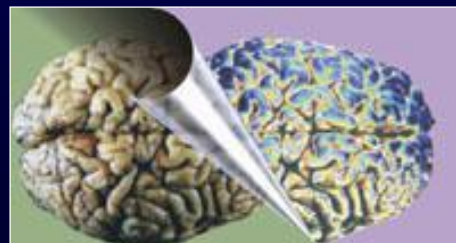
(Zeffiro et al 2004)



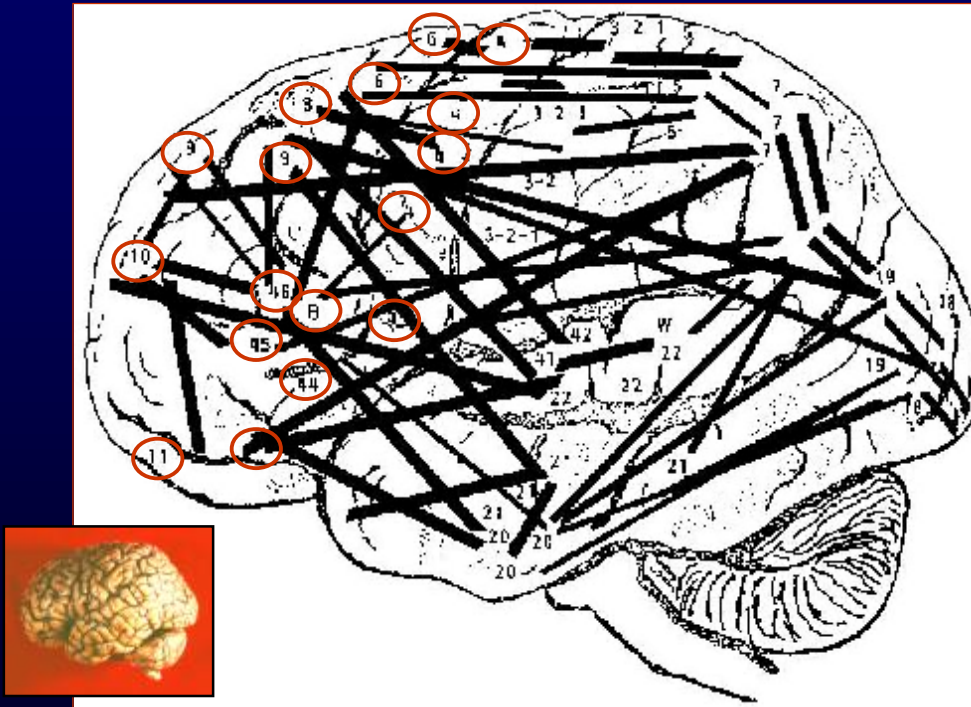
Los estudios de Tomografía por emisión de positrones (PET) y la Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) han demostrado hipoperfusión de lóbulos frontales y temporales...

(Mountz et al 1995; Ohnishi et al 2000; Zilbovicius et al 2000...)

- el cerebro es una unidad funcional con actividad integrada, coordinada y regulada, gracias a las conexiones recíprocas de las diversas áreas
- una lesión de una parte puede alterar el funcionamiento total



Esquema de vías de interconexión de algunas regiones cerebrales con el lóbulo frontal (Joseph 1996)



En la actualidad,

NO

existe tratamiento alguno
que cure el autismo

Terapias controvertidas



Con demasiada frecuencia, se ofrece una nueva terapia para el tratamiento del autismo, que no se encuentra documentada con estudios científicos controlados

Terapias controvertidas

Entre ellas: secretina endovenosa, dimetilglicina, megavitaminoterapia, entrenamiento de integración auditiva, delfinoterapia, comunicación facilitada, cinesiología aplicada (osteopatía craneal), factores de crecimiento neuronal, acupuntura, oligoelementos, entrenamiento de patrones de movimiento, vit B6+Mg...

Conclusión de los distintos grupos de trabajo

En la actualidad, no hay evidencia científica documentada que pruebe la conexión entre los factores ambientales propuestos y los TEA

(MRC 2001, NYS 2002, NAPC 2003)

Nutrición y dietas

- a una persona con autismo se le puso una dieta libre de gluten y caseína, y mejoró de manera espectacular sus trastornos de conducta. La dieta le ha sido beneficiosa, pero ¿por ser autista o por tener intolerancia a esos nutrientes?
- a una persona con autismo le pusieron lentes correctoras y mejoró su conducta. Conclusión: ¿hay que poner gafas a todas las personas con autismo?
- a una persona con autismo se le adaptó una prótesis auditiva y mejoró su atención y comportamiento. Conclusión: ¿hay que poner prótesis a todas las personas con autismo?

No se debe engañar a los padres

Una cosa es que determinadas dietas puedan mejorar algunos síntomas en personas (autistas o no) que padecen un trastorno metabólico concreto, y otra que *mejoren o curen el autismo*.

Delfinoterapia

Los delfines se usan en el *tratamiento* de niños con autismo, esquizofrenia, PCI, síndrome de Down, trastorno del lenguaje, psicomotricidad...



- La terapia se basa en la posible capacidad curativa de la energía que emite el sónar durante los baños, que modifica las membranas celulares (??)
 - Advierten que no se puede garantizar la curación total (!!!)
- La delfinoterapia es una actividad recreativa, lúdica, divertida...



Acupuntura en la lengua para el tratamiento del autismo

*(Wong et al. 17th World Congress of Neurology.
Londres, 2001)*

- 30 niños autistas (3-15 años) randomizados: sólo con programa de terapias psicosociales o en terapias junto con acupuntura
- técnica: insertar agujas en puntos concretos de la lengua, varios segundos una vez al día, 5 días a la semana, durante 8 semanas
- mejoría muy significativa en autocuidado y cognición, comunicación...

Conexión potencial entre vacuna triple y TEA

Ha sido estudiada por grupos de expertos

- Medical Research Council, 2000
- American Medical Association, 2000
- World Health Organisation, 2000
- Institute of Medicine, USA, 2001
- American Academy of Pediatrics, 2001
- Population and Public Health Branch of Health Canada, 2001
- Iris Department of Health and Children, 2001



Las conclusiones de las revisiones mencionadas han sido unánimes

“Los estudios epidemiológicos actuales no han probado una conexión causal entre la vacuna *MMR*, la “colitis autista” y los TEAs, y no apoyan la hipótesis propuesta de una asociación entre *MMR* y TEAs”

THE SUNDAY TIMES

FEBRUARY 22, 2004

Revealed: MMR research scanda

ST investigation exposes scientist's 'fatal' conflict of interest.

By David Smith
The Sunday Times
February 22, 2004

Dr. Andrew Wakefield, the scientist who linked the MMR vaccine to autism, has a 'fatal' conflict of interest, it has been revealed. The Sunday Times investigation has exposed how Dr. Wakefield, who was paid £100,000 by a company that makes MMR vaccine, hid his financial interest in the study. The investigation also revealed that Dr. Wakefield had been paid by the same company to promote the vaccine, and that he had been paid by the same company to write a paper in which he claimed that the vaccine caused autism.

The Sunday Times investigation has exposed how Dr. Wakefield, who was paid £100,000 by a company that makes MMR vaccine, hid his financial interest in the study. The investigation also revealed that Dr. Wakefield had been paid by the same company to promote the vaccine, and that he had been paid by the same company to write a paper in which he claimed that the vaccine caused autism.



Six years ago Andrew Wakefield linked MMR with autism. It sparked a national health scare that could yet see children die. Brian Deer reveals the doctor's secret

El riesgo de la triple vírica era falso
El estudio que vinculaba la vacuna triple vírica al autismo era falso, según un estudio de la OMS.

INVESTIGACIÓN
Diez investigadores se retractan de un estudio que vinculaba el autismo con la vacuna triple vírica
«The Lancet» admite el conflicto del funesto interés en el estudio de la MMR

The Lancet admite el conflicto del funesto interés en el estudio de la MMR (vol 363, 4 marzo 2004). “Lancet was wrong to publish MMR paper”, says editor (Mr Richard Horton) (Estudio sobre vacuna MMR y autismo, 1998)

“ El doctor Andrew Wakefield había cobrado 55.000£ (82.000 €) de UK' Legal Aid Board que quería querellarse contra los Laboratorios que fabrican esas vacunas ”.

“Los colaboradores clínicos de Wakefield en el Hospital Royal Free – que examinaban los aspectos somáticos de los niños – dicen que no sabían nada de las 55.000£ del contrato de Legal Aid Board con Wakefield. Todos los niños les fueron presentados como simples pacientes enviados por sus médicos generales”.

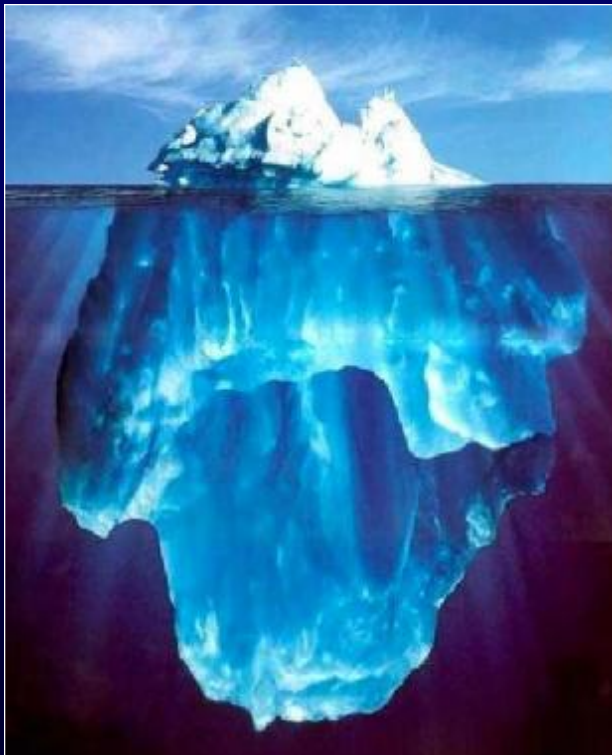
“El Dr. Wakefield cobró por mentir”

Riesgo de enfermedad vs vacunas

- Sarampión: Neumonía 1/20, Encefalitis 1/2000; Muerte 1/3000 (países industrializados) y 1/5 (países en desarrollo)
- Parotiditis: Encefalitis 1/300
- Rubéola: Síndrome congénito de rubéola: 1/4 (si la mujer se infecta en el 1º trimestre del embarazo)
- Vacuna SPR (MMR): Encefalitis ó reacción alérgica grave: 1/1000000

Terapias controvertidas / TEA

- las personas suponen ingenuamente que el fraude y el engaño no se presentan en las áreas de salud y educación
- esto aumenta en las personas que tienen un problema crónico, para el que no hay remedio efectivo o permanente conocido
- la credulidad supera a la inteligencia, educación o diferencias culturales. *“Deseo y necesidad de creer”* en cualquier terapia que les ofrezca una esperanza, aunque no esté científicamente documentada



En la actualidad, sabemos muchas cosas sobre el autismo, pero son más las que se ocultan...

... y, además, aunque cada vez conocemos más detalles del funcionamiento del cerebro, seguimos sin saber cómo integrarlos

- hasta la fecha, el fracaso de muchos de los planteamientos de la investigación por encontrar la etiología de este síndrome se debe a que se ha intentado identificar y reducir el problema a un déficit básico único (psicológico, bioquímico, neurofisiológico, neuropatológico...) de un trastorno tan complejo y devastador como el autismo

Investigación

“Intento de avanzar en el conocimiento”



Fuentes de documentación sobre Propuestas de Investigación Futura

- National Institutes of Health (NIH) (1996, 1998, 2003)
- MRD: Research Reviews (1998, 2001)
- Medical Research Council (MRC) (2001, 2003)
- National Institutes of Mental Health (NIMH) (2002, 2004)
- Functional Neurology (2004)
- Grupo de Estudio de los TEA del ISCIII (2004)

OBJETIVOS CIENTÍFICOS RECOMENDADOS EN LA INVESTIGACIÓN DEL AUTISMO (I)

- investigar y perfeccionar la definición de caso
- identificar subgrupos *inequívocos* dentro de los TEA
- hallar las causas y mecanismos fisiopatológicos de cada uno de ellos
- encontrar estrategias de prevención de cada uno
- desarrollar herramientas de detección temprana adecuadas (marcadores biológicos e indicadores psicológicos) antes del 1º año de vida

OBJETIVOS CIENTÍFICOS RECOMENDADOS EN LA INVESTIGACIÓN DEL AUTISMO (II)

- desarrollar la investigación epidemiológica (incidencia, prevalencia, comorbilidad, factores que influyen en la gravedad y evolución...)
- crear un registro central de personas con TEA
- realizar estudios de seguimiento longitudinal y pronóstico, sobre todo en niños con regresiones
- intensificar estrategias de investigación integrada que implique a científicos de distintos campos de la neurociencia

OBJETIVOS CIENTÍFICOS RECOMENDADOS EN LA INVESTIGACIÓN DEL AUTISMO (III)

- desarrollo prioritario de la investigación genética (estudios de familia, gemelos, alteraciones cromosómicas, fenotipos conductuales...)
- investigación de anomalías funcionales y estructurales cerebrales con neuroimagen (RMf, PET, MEG...) y técnicas para niños y adultos afectados con distinta gravedad
- creación de un banco de cerebros y de ADN
- estudios histopatológicos cerebrales (postmortem)

OBJETIVOS CIENTÍFICOS RECOMENDADOS EN LA INVESTIGACIÓN DEL AUTISMO (IV)

- investigar con mayor rigor científico y réplica independiente las hipótesis sobre fisiología anormal (vacunas, fármacos, toxinas, infecciones...)
- mejorar el diagnóstico de trastornos comórbidos o concurrentes (epilepsia, TOC, sensoriales, motores, del lenguaje...) potencialmente tratables, que tienen un impacto negativo en la evolución
- desarrollar tratamientos farmacológicos, conductuales y/o alternativos eficaces. Entretanto, mejorar las estrategias actuales de tratamiento

OBJETIVOS CIENTÍFICOS RECOMENDADOS EN LA INVESTIGACIÓN DEL AUTISMO (V)

- diseñar modelos animales para el estudio de *síntomas conductuales concretos*, las relaciones entre ellos y la neurobiología subyacente, además del desarrollo de posibles tratamientos
- estimular la formación de investigadores jóvenes (pediatría, psiquiatría infantil, psicología...)
- consolidar la conexión entre la investigación y los servicios asistenciales (colegios, servicios de salud, organizaciones de padres...)

OBJETIVOS CIENTÍFICOS RECOMENDADOS EN LA INVESTIGACIÓN DEL AUTISMO (VI)

- añadir el valor de la participación de las personas afectadas, padres, terapeutas... y compartir la información, valorar las necesidades reales y la eficacia de las intervenciones, participar en la organización y distribución de la asistencia...
- conseguir financiación pública y privada para aumentar y mantener la investigación a largo-plazo

OBJETIVOS CIENTÍFICOS RECOMENDADOS EN LA INVESTIGACIÓN DEL AUTISMO (VI)



Debe investigarse lo desconocido, lo nuevo y los problemas que no tienen todavía una solución satisfactoria. (A. Peña)



La investigación debe respetar siempre los principios éticos y los planteamientos científicos establecidos y exigidos por la ley



Un afamado científico investigaba con arañas,

arrancándoles una a una las patas.

Cada vez que le arrancaba una, le gritaba: “¡anda!”. Y la araña andaba... Y, cuando le arrancó la última pata, concluyó:

“Con lo que se demuestra que, cuando a la araña se le arranca la última pata, **se queda sorda**”

