

**Ponente:**

**David Amaral, PhD.**

**Doctor en Neurociencias.**

**Director Investigación UC Davis MIND Institute, Sacramento- CA (USA)**

Resumen científico traducido y enriquecido: María Díez-Juan, MS.

**Presentación**

El autismo evoluciona rápido y los científicos intentamos entender un trastorno que es muy complejo tanto en su origen como en su evolución. En el congreso IMFAR (International Meeting for Autism Research) mantenido en San Sebastián a principios de mayo se han reunido unos 2000 científicos de todo el mundo y han aportado sus ideas sobre los últimos hallazgos en la investigación de los TEA (Trastornos del Espectro del Autismo). Por lo tanto, condensar en 45 minutos todo ese conocimiento es difícil, no obstante trataré de resumir las conclusiones más interesantes y significativas.

**Introducción**

El autismo fue descrito por primera vez por Leo Kanner en 1943 quien destacaba en sus escritos 3 características principales: problemas de lenguaje y comunicación, dificultades para establecer relaciones sociales y presencia de patrones de conducta repetitiva y estereotipada. Ahora sabemos que existen también otras características asociadas al autismo a las que denominamos comorbilidades: discapacidad intelectual, ansiedad, problemas digestivos, epilepsia, etc. presentes, en mayor y en menor medida, en muchos pacientes dentro de los TEA y variables según su momento en el desarrollo vital.

Es importante mencionar en este contexto de novedades la aparición formal del nuevo **DSM 5** (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* by the American Psychiatric Association (APA) a mediados de mayo de 2013, que proporciona una visión más amplia del autismo y modifica la comprensión categorial de los trastornos generalizados del desarrollo (TGD) hacia una perspectiva dimensional, abordándolos como trastornos del espectro del autismo (TEA).

Es una conceptualización basada en los estudios clínicos de los últimos 15 años que no afectará en el diagnóstico que reciban pacientes y familias.

Una preocupación existente es si pacientes con autismo no cumplirán criterios con el DSM 5, sin embargo, Lord C., indica que todas las personas con un diagnóstico de TGD también alcanzarán criterios de TEA en el DSM 5.

En el DSM 5 no hablaremos de 3 áreas nucleares sino de **2 áreas principales de dificultad**; así, el lenguaje se incluye en el apartado denominado **comunicación social** (dificultades en la reciprocidad socio-emocional, comunicación no verbal y relaciones de amistad). La segunda área la configuran las **conductas repetitivas** (estereotipias motoras y verbales, hipo e hiper sensibilidades sensoriales, adherencia a rutinas y rigidez cognitiva y conductual, e intereses restringidos)

Los 1) déficits en comunicación social y 2) la presencia de conductas repetitivas han de estar presentes desde la primera infancia y limitar, en mayor o menos medida, el funcionamiento global de la persona. Se tiene que ver afectado también el nivel de afrontamiento de la vida

cotidiana y la conducta adaptativa de los pacientes.

El autismo se presenta con una ratio 4:1 (hombre: mujer)

Existe una teoría genética acerca de esta prevalencia más elevada en varones basada en la hipótesis de que las mujeres presentan más plasticidad cerebral y necesitan, por lo tanto, una agresión genética más invasiva para desarrollar autismo.

<http://salud.univision.com/es/autismo-y-trastornos-del-espectro-autista/ni%C3%B1as-podr%C3%ADan-ser-m%C3%A1s-resistentes-al-autismo-que-los-ni%C3%B1os>

### **Etiología**

Los casos de autismo aumentan, ¿Por qué? ¿Sólo debido a un mejor diagnóstico? No, los investigadores opinan que solamente este hecho no explicaría el incremento en su prevalencia (1/88). Existen factores genéticos, biológicos y ambientales que impactan en las familias, escuelas y en la sociedad en general.

¿Qué causa el autismo? ¿Cuál es su origen? Lo cierto es que aún no lo sabemos, su etiología es extremadamente compleja.

No hablamos de un único trastorno, son varios y con manifestaciones clínicas muy heterogéneas bajo el paraguas de la palabra TEA (ASD- *Autism Spectrum Disorders* en inglés) En este sentido se podría comparar con la comprensión médica actual del cáncer del que existen muchos tipos, lo mismo ocurre con el autismo/TEA.

Algunos genes incrementan el riesgo para padecer autismo, actualmente conocemos unos 200 genes como factores de riesgo, pero podrían ascender a 2.000, un solo gen no ocasiona autismo, la causa no es discreta sino extensa.

Por otro lado, los factores puramente ambientales no constituyen un origen explicativo del autismo por sí mismos, sino entendidos conjuntamente con la vulnerabilidad genética.

### **¿Cuáles son algunos de los hallazgos científicos más impactantes de los últimos años?**

#### **#1 Genética, autismo y ambiente**

Anteriormente se describía una correspondencia del 60-90% para padecer autismo en gemelos monocigóticos y una prevalencia mínima en dicigóticos (~5%).

Un estudio actual indica una correspondencia del 50-77% en monocigóticos y un 31-36% en dicigóticos para desarrollar Trastornos del Espectro del Autismo/TEA.

Estos hallazgos suponen que factores ambientales, especialmente aquellos que ocurren durante la gestación, afectan a la genética e influyen en ella.

No hablamos, por lo tanto, de un trastorno puramente genético, ahora estudiamos también los factores del entorno y la interacción genética- ambiente.

#### **#2 Genética y heredabilidad, estudios en hermanos pequeños**

Si un hijo tiene autismo, ¿qué probabilidad tiene el segundo de padecerlo?

Un estudio longitudinal prospectivo llevado a cabo por S. Ozonoff et al. estudió una población de 664 hermanos bebés de niños previamente diagnosticados con TEA. Siguieron a los iguales durante toda su infancia hasta el momento en el que fue posible establecer o descartar un diagnóstico de TEA. La recurrencia media encontrada fue del 18.7%, superior a la descrita en estudios anteriores (3-10%), siendo del 26.2% para varones y del 9.1% para mujeres.

Estudios de este tipo son de especial relevancia por las implicaciones en el consejo genético y la detección de bio-marcadores de espectro autista en familias.

### **#3 Genética y desarrollo cerebral**

Nunca tendremos una cadena genética idéntica en ningún sujeto, incluso compartiendo las mismas dificultades en su desarrollo, cada ADN es diferente.

Por otro lado, un único gen nunca trabaja solo, todos están interconectados y correlacionan entre ellos, hay muchos genes implicados porque se establece un trabajo en equipo (network), creando una red de conexiones que actúa a diferentes niveles, por ejemplo, existe una red de genes relacionada íntimamente con la formación de las conexiones cerebrales y otra red de genes relacionada con la formación del sistema inmunológico de cada persona. Existirían muchas más.

Sabemos de estas conclusiones porque, en estudios *postmortem*, ya se han observado diferencias en las redes de genes en cerebros de personas afectadas con autismo, que eran diferentes de aquellas con desarrollo típico, de ahí la necesidad de más tejido cerebral para continuar las investigaciones en esta línea.

Por otro lado, actualmente conocemos la existencia de cientos de mutaciones pequeñas y concretas asociadas con el autismo (Copy-number variations- CNVs) llamadas *variaciones en el número de copias del gen*. Son omisiones o duplicaciones, que podrían explicar el origen de algunos casos de autismo.

Para terminar este apartado, tenemos que hablar de las mutaciones *de novo*, no heredadas, y que tienen lugar en el momento de la concepción. Ocurriría, entonces, un error genético cuando se conforma el feto que comportaría dificultades de desarrollo dentro de los TEA. Esta teoría explicaría entre el 7-20% de los casos de autismo sin causa conocida.

### **#4 El uso del suplemento de ácido fólico antes del embarazo reduce el riesgo de desarrollar autismo**

Existen estudios que demuestran algunos hallazgos positivos en cuanto a la prevención, como la exposición a ácido fólico antes y durante el embarazo, que previene problemas neurológicos en los futuros bebés.

“Ácido fólico 3 meses antes del embarazo”, existen correlaciones que indican que madres que toman ácido fólico presentaron menor riesgo para tener un niño dentro de los TEA, disminuye el riesgo para tener un niño con autismo.

¿Por qué ocurre?, tiene que ver con lo que se denomina epigenética, que no podemos abordar en estos momentos pero que es una ciencia que relaciona la variación de genes debida a influencia ambiental. En este sentido, el ácido fólico ayudaría en la configuración sana del ADN del embrión, futuro feto y bebé.

### **#5 Modelo animal para el Síndrome de Rett**

En el Síndrome de Rett se conoce el gen (MECP2) implicado que ocasiona los problemas de desarrollo y el posterior deterioro en las niñas que lo padecen.

Un estudio que utilizó un modelo animal para dicho Síndrome inoculó el gen a ratones embriones y lo bloqueó. Los fetos nacieron y las crías desarrollaron Síndrome de Rett. Una vez fueron adultos, a través de la genética molecular, se les activó el gen bloqueado antes de nacer. No se esperaba un resultado concreto debido al desarrollo anormal que mostraron hasta el momento, sin embargo, los ratones recuperaron funciones, normalizaron su conducta.

Estos estudios también se replican en modelos animales con Síndrome de Frágil X porque se ha identificado el gen (FMR1); en autismo, sin embargo, es más complejo, ya que no existe un gen aislado que explique por sí sólo las dificultades de desarrollo asociadas.

### **#6 Intervenciones comportamentales tempranas y cambios cerebrales en TEA**

Un estudio reciente revela que después de aplicar de forma controlada el **ESDM (Early Start Denver Model, S. Rogers)** a niños pequeños con autismo, las señales anormales medidas a través de un electroencefalograma (EEG) se normalizaron.

A los 18 meses de edad, ya es posible identificar dificultades del desarrollo compatibles con el autismo o bien diagnosticar autismo con certeza en algunos casos. Tras el diagnóstico se inicia una estimulación temprana adecuada que se ha visto beneficiosa en: a) la capacidad

intelectual aumenta, b) la sintomatología se reduce y c) la calidad de vida mejora.

En estos momentos existen niños denominados de “progreso óptimo” que pueden alcanzar una vida normalizada y que pierden la sintomatología que les identificaba como niños dentro de los TEA.

La intervención temprana apropiada modifica las funciones cerebrales, como un medicamento. No tenemos fármacos específicos para el autismo, sin embargo, la intervención precoz adecuada puede hacer que el cerebro recupere funciones y aprenda nuevas rutas que normalicen el desarrollo futuro.

La detección precoz conduce a la intervención temprana y sabemos que el mayor beneficio y la mejor respuesta a la estimulación ocurren durante los primeros años de vida.

### **#7 Marcadores biológicos y autismo**

A la edad de 6 meses aún no se han encontrado síntomas discriminativos de autismo, pero sí señales de alarma (“red flags” en inglés). A los 12 meses aún es arriesgado confirmar de forma inequívoca la sintomatología, sin embargo, hacia los 18 meses ya es más seguro poder establecer un diagnóstico certero compatible con un TEA.

Necesitamos conocer más marcadores biológicos para conocer el diagnóstico de los TEA lo más pronto posible. En el MIND Institute llevamos a cabo un estudio con S. Ozonoff, es el primer estudio que ha empleado Resonancia Magnética (RM) en niños tan pequeños, bebés de 6 meses. Se midió el fluido espinal en bebés con riesgo de padecer autismo (ya tenían hermanos con un dx de autismo) y se observó que tenían más fluido espinal; a lo largo de todo el estudio longitudinal siempre fue más elevado.

También se halló que los cerebros eran más grandes en tamaño desde los 12-18 meses con respecto a la población normal.

Los niños con más riesgo de padecer autismo (ver diapositivas: en rojo) presentaban elevadas cantidades de fluido espinal que se corresponderían con una mayor severidad del autismo. Este estudio tiene que ser replicado con una muestra mayor.

### **#8 Inmunología y autismo, el rol de los anticuerpos maternos**

Se estudia el rol de los anticuerpos maternos y cómo afectan al cerebro del feto en los trastornos del espectro del autismo.

Nuestro cuerpo crea anticuerpos para defendernos, en ocasiones se “confunde” y se defiende contra nosotros: asma, esclerosis múltiple...

Algunos anticuerpos incrementan el riesgo de los TEA, en un estudio se describió que el 12% de las mamás con hijos con TEA presentaban determinados anticuerpos (IGG).

Estudio replicado por Joaquín Fuentes en San Sebastián.

El IGG anticuerpo circula y cruza la placenta y llega al bebé, normalmente es bueno, pero a veces no, muchas enfermedades están causados por este tipo de anticuerpo.

¿Cómo comprobamos si esos anticuerpos ocasionan autismo? Se replica la teoría en modelo animal con monos. Se toman anticuerpos IGG de madres de niños con TEA y se inyectan en bebés de hembras mono. Se puede observar que estas crías presentan elevadas conductas repetitivas.

Las madres mono se mostraban más protectoras con estas crías que, a su vez, se aproximaban de forma extraña a otros iguales. Normalmente los monos esperan antes de aproximarse a otro igual, pero estos lo hacían de forma impulsiva e inadecuada.

En un segundo experimento se observa que los monos quieren ser sociales pero no saben cómo hacerlo.

Los resultados biológicos, el desarrollo neurológico y cerebral es semejante en monos que en niños con autismo, parece que el modelo es adecuado.

Soy optimista en la investigación ya que la complejidad genética, ambiental e inmunológica es compatible en humanos y en monos y podríamos ser capaces de crear maneras de prevenir algunos tipos de autismo.

Links artículos Dr.Amaral :

<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/36379/title/Maternal-Antibodies-Linked-to-Autism/>

<http://www.ucdmc.ucdavis.edu/publish/news/newsroom/7934>

<http://health.usnews.com/health-news/news/articles/2013/07/10/extra-brain-fluid-may-predict-autism-diagnosis-study>