

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## Autismo: Aspectos Biológicos

Dr. Carlos León Andrade\*  
Dr. Héctor Ortega\*

### Summary

A revisión is made of the most recently published works about the biological aspects of child autism, specially in areas such as genetic, neurologic, neurophysiologic, neurochemic and psychopharmacologic treatment.

The prevalence of the dysfunction in a population of less than 15 years of age is approximately that of 3/10 000, predominating males in a proportion of 4:1. The concordance for the complete syndrome in monozygotic twins is that of 36%, and of 0% for dizygotic twins. However, the concordance for cognitive dysfunction is that of 82% in monozygotic twins and of 10.15% in first grade relatives (fraternal twins and brothers). This suggests that the genetic factor is only related with cognitive general defects, which in environmental conditions, still not identified, produce a complete autistic syndrome.

On the other hand, several authors have reported recently the relation of an autistic syndrome with the morphologic alteration of x chromosome, called "fragile x chromosome" in some cases, speculating that the chromosomic alteration predisposes the individual to present a characteristic clinical psychiatric aspect. Although at this moment there is no sufficient evidence to evaluate the role played by x chromosome in infantile autism, these findings open a new path for the genetic investigation of this dysfunction.

Although in Kanner's original description of infantile autism it was established that autistic children did not present neurologic or physical signs, new investigations have found that in "typical autists", suggestive data of cerebral damage is frequently found, and that an illness involving the encephalosis is usually manifested by an autistic syndrome. Cases of infantile autism have been reported, associated to congenit rubeola, phenilketonuria, tuberosa sclerosis, hypsarythm, etc. Besides, damage in the limbic system produce similar symptoms to those of the autistic syndrome. When comparing groups of autistic children with and without neurologic signs, no substantial differences are found among them, except that in children with neurologic signs, the autistic symptomatology presents itself at birth. In theory, this might represent a slight difference in the recollection of data, as a more careful observation and an exhaustive questionnaire in relation to children with neurologic problems would result in recognizing earlier the autistic symptomatology in an artificial way. As for the first mentioned point, it has been found that 25% of the cases present convulsive crisis at some time in their lives; between 10% and 83% have electroencephalographic "inespecific" alterations. In 70% "slight" neurologic signs are found; some authors have found signs of abnormality in the ventricular encephalic system (increased size inverted asymetry) in pneumoencephalographic or tomographic studies. In 54% of the cases in which an anatomopathologic postmortem study has been realized important histologic alterations were found.

It seems that unfavorable perinatal conditions are significantly more frequent at the birth of an autistic child than at the time his healthy brothers were born. The most unfavorable

conditions might be: an old mother, ingestion of medicine during pregnancy, prematureness, low weight at birth, APGAR between 0-6, hemolitic illness in the new born baby and syndrome of neonatal respiratory difficulty. It is well known that these conditions are associated with cerebral damage in the newborn.

Studies with neuropsychological tests strongly suggest predominance of right hemisphere with deficit in the left one, specially in the frontal region. In the cognitive area, perceptual learning and memory alterations are compatible with a dysfunction in the development, as they are similar to the characteristics shown by normal children at an early time in their development. Therefore, these phenomena are not specific of the autistic syndrome; they are evidence of a process of abnormal maturity. However, defects in the codification of information, incapacity for imitative learning and for developing a symbolic language seem to constitute exclusive autistic elements. Results in polisomnographic investigations such as: decrease in the amount of rapid ocular movements, abnormal reaction to the vestibular stimulation during phase REM and the general pattern of the relation REM/NO REM cycles are also compatible with a dysfunction in the development, as the same findings are obtained when registering normal children younger than 18 months of age.

The evoked auditive potentials are altered in more or less 50% of the autistic children. The more frequent abnormalities are: increase in the latency of potentials I and V (PI; PV); increase in time of transmission PI-PV, more magnitude of PV in the left side during REM and decrease in the amplitude of potentials at occipital level. This data is compatible with a "deficit" in the processing of auditive information, specially at the level of the cerebral stem. The integration of oculovestibular information at this level seems to be also affected, as we have reports of a decrease in the duration of the post-rotational nistagmus in light, increase in the time of the visual contact under vestibular stimulation and defects in the organization of ocular movements in REM.

Another important neurophysiologic information is that most autists that are able to develop some verbal capacity show evidence of hemispheric lateralization no matter what dominance it might be.

Contrary to the general impression, the hierarchical answer to stimuli in autistic children is similar to that of normal children, though their reaction time is higher. The investigation of the behavior of cardiovascular parameters associated with the direction of the attention of this type of children suggests that at least in those with a serious symptomatology, attention is constantly directed to the exterior, thus preventing an adequate concentration in the important stimuli. From a neurochemical point of view, the most consistent finding is the increase in total concentration of blood serotonin, which is closely related with the number of plaques, and an inverse relation with the intellectual coefficient. The determination of other serotonergic parameters in blood has produced contradictory results. In the cephaloraquideal liquid, the levels of the main metabolite, 5-hydroxi-indolacetic acid (5HIAA), after the administration of probenacid, is negatively correlated with alterations in attention and socialization in autistic children.

\*Clínica de Estudios Especiales. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco, 101, Col. S. Lorenzo Huipulco, 14370 México DF.

In this same fluid, and with the same operation, it has been determined that the levels of the dopamine metabolite, homovanilic acid (HVA), is positively correlated with the degree of motor alterations (stereotypes, repetitive behaviour and hyperactivity). Urinary levels of the same metabolite are increased and associated with alterations in the auditive PI. Administration of high doses of vitamin B6 correct both parameters.

Administration of antipsychotics only seem to correct motor, aggressive and social adaptation symptoms. It was recently reported that a decrease in the hyperserotonemia with fenfluramine produces a substantial improvement in most symptoms of this syndrome, which contrasts with the results of a previous study in which L-dopa was administered, and in which even though it lowered the serotonin blood levels, no symptomatic improvement was shown.

## Resumen

Se hace una revisión de trabajos publicados recientemente acerca de los aspectos biológicos del llamado autismo infantil, especialmente en los terrenos: genético, neurológico, neurofisiológico, neuroquímico y del tratamiento psicofarmacológico.

Al parecer, las condiciones perinatales desfavorables son significativamente más frecuentes alrededor del nacimiento de un niño autista que del de sus hermanos sanos. Entre éstas sobresalen: madre añosa, ingestión de medicamentos durante el embarazo, prematuridad, bajo peso al nacer, APGAR entre 0-6, enfermedad hemolítica del recién nacido y el síndrome de dificultad respiratoria neonatal. Es conocido que estos eventos se asocian con daño cerebral en el producto.

Los resultados de investigaciones polisomnográficas tales como: disminución en la cantidad de movimientos oculares rápidos, reacción anormal a la estimulación vestibular durante la fase MOR y el patrón general de la relación ciclos MOR/NO MOR, son compatibles también, con un trastorno en el desarrollo dado que los mismos hallazgos se obtienen al registrar infantes normales menores de 18 meses de edad.

Los potenciales evocados auditivos se encuentran alterados en alrededor del 50% de los autistas.

Estos datos son compatibles con "déficit" en el procesamiento de la información auditiva, especialmente a nivel del tallo cerebral.

Desde el punto de vista neuroquímico el hallazgo más consistente es el aumento en la concentración total de serotonina sanguínea la cual guarda una relación directa con el número de plaquetas e inversa con el coeficiente intelectual. La determinación de otros parámetros serotoninérgicos en sangre ha dado lugar a resultados contradictorios. En líquido cefalorraquídeo los niveles del metabolito principal, ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA), después de la administración de probenecid se correlacionan negativamente con las alteraciones en la atención y socialización con los autistas. En este mismo fluido y con la misma maniobra, se ha determinado que los niveles del metabolito de la Dopamina, el ácido homovanílico (HVA), se correlaciona positivamente con el grado de alteraciones motoras (estereotipias, conductas repetitivas e hiperactividad). Los niveles urinarios del mismo metabolito están aumentados y se asocian con alteraciones del PI auditivo. La administración de dosis altas de vitamina B6 corrige ambos parámetros.

La administración de antipsicóticos únicamente parece mejorar los síntomas motores, agresivos y de adaptación social. Recientemente se reportó que la disminución de la hyperserotonemia con fenfluramina produce un mejoramiento sustancial en casi todos los síntomas del síndrome, lo que contrasta con los resultados de un estudio previo con la administración de L-Dopa, en el que a pesar de bajar los niveles de serotonina sanguíneos no se demostró mejoría sintomática alguna.

El síndrome de autismo infantil constituye, sin lugar a dudas, una de las áreas de la psiquiatría que bien podría denominarse "tierra de nadie". La dificultad para comprender este padecimiento se debe, en parte, a la falta de una nosología consistente, a la variabilidad en la severidad de los síntomas y a la ausencia de signos

físicos característicos, lo que hace de su diagnóstico una tarea difícil. El presente trabajo constituye una revisión de la literatura reciente, tratando de cubrir los siguientes aspectos: genéticos, neurológicos, electrofisiológicos, neuroquímicos, y de tratamiento farmacológico. Es importante señalar el hecho de que el autismo infantil constituye una de las entidades que mayor interés ha despertado en la investigación psiquiátrica pese a la rareza del fenómeno (3/10000); así, durante la década de los 70, la literatura se enriqueció con la publicación de 1100 estudios, y durante la presente década el número de investigaciones en esta área sigue incrementándose.

## Aspectos genéticos

La prevalencia del trastorno en la población menor de 15 años es de 2-5/10,000 con un predominio del sexo masculino sobre el femenino de 4 a 1.

Debido a la baja prevalencia del trastorno, los estudios metodológicamente rigurosos en relación a las influencias genéticas son escasos.

Folstein y Rutter (23), en un estudio realizado en 21 pares de gemelos, en el que trataban de encontrar posibles influencias genéticas en la etiología del autismo, reportaron una concordancia del 36% en gemelos monozigotos, mientras que en dizigotos fue del 0%. La presencia de trastornos cognoscitivos fue otro de los parámetros estudiados, encontrándose que en gemelos monozigotos ésta fue del 82%, mientras que en dizigotos fue del 10%. Basándose en estos datos, los autores recalcan la importancia que tienen las influencias hereditarias en el desarrollo cognoscitivo, cuyo déficit se incluye en el síndrome de autismo, pero de ninguna manera está restringido al mismo. Respecto a los trastornos cognoscitivos, August, Stewart y Tsai (2) reportan una incidencia de 15.5% en hermanos de pacientes que padecen autismo, demostrándose una tendencia familiar significativa hacia este tipo de trastornos, en comparación con las familias en las cuales existen antecedentes de síndrome de Down. Esto apoya la hipótesis de los autores anteriormente mencionados y sugiere que el déficit cognoscitivo es un elemento del síndrome autista que probablemente tiene un sustrato genético.

Otros elementos que se han tomado en consideración para el estudio de las influencias genéticas en el desarrollo del autismo han sido los antecedentes psicopatológicos familiares. Lobascher (42) reporta un aumento significativo en la frecuencia con que se presenta el alcoholismo y la patología psiquiátrica en las familias de niños autistas, en comparación con las de los controles. Brown (9) y Gillberg (27) publicaron estudios en los que asocian el autismo al síndrome "Cromosoma X frágil". Este hallazgo ha sido confirmado por distintos grupos; el más reciente es el de Gillberg y Wahlstrom (28), quienes sugieren, incluso, que el autismo infantil y el síndrome de Rett (autismo, demencia y ataxia), en el cual también existe fragilidad del cromosoma X, tendrían un mismo denominador cromosómico que podría estar predisponiendo a una misma anomalía psiquiátrica, lo cual abre un nuevo

campo para la investigación genética de estos trastornos.

### Alteraciones neurológicas

En la descripción original de autismo, realizada por Kanner en 1943 (35), uno de los puntos de exclusión para el diagnóstico era la presencia de signos somáticos y/o neurológicos. Sin embargo, el síndrome se encuentra presente con alguna frecuencia en niños con trastorno neurológico definitivo. Además, como se refiere a continuación, no son raros los reportes de alteraciones físicas y/o funcionales en niños considerados como autistas "puros", lo que sugiere la posibilidad de la presencia de daño cerebral. Los datos recopilados más relevantes son:

— Un 25% de los casos presenta crisis convulsivas (47).

— Se asocia a enfermedades que involucran al encéfalo: rubeola congénita, hipsarritmia, fenilcetonuria, esclerosis tuberosa, etc. (47).

— Se asocia a problemas perinatales. Finegan y Quarrington (22) publican los datos obtenidos de una investigación realizada en 15 niños autistas, comparados con los de 15 hermanos sanos. Encontraron que el grupo autista había experimentado una frecuencia significativamente mayor de condiciones desfavorables durante el embarazo y el período neonatal. Entre las características desfavorables que se encontraron con mayor frecuencia, los autores citan: edad materna entre 30 y 39 años; antecedentes de medicamentos (no vitaminas) durante el embarazo; gestación inferior a las 37 semanas; peso al nacimiento inferior a 2500 g.; APGAR entre 0 y 6; enfermedad hemolítica; síndrome de dificultad respiratoria. El estudio concluye que los niños autistas habían padecido un número considerable de condiciones obstétricas desfavorables que pudieran haberles provocado una lesión cerebral (22).

— Existe evidencia de alteraciones radiológicas encefálicas, como anomalías en el sistema ventricular (aumento de tamaño, relación izquierda-derecha alterada) (33, 45, 12, 19).

— Alteraciones electroencefalográficas inespecíficas, con reportes que varían la frecuencia del hallazgo entre 10 y 83% de los casos (21).

— El 70% de los casos presenta signos neurológicos discretos ("blandos") (49).

— Existe semejanza entre los síntomas cardinales del autismo y aquéllos producidos por lesiones encefálicas que involucran al circuito mesolímbico (19).

—Garreau y cols. (25), en un estudio comparativo entre niños autistas con y sin problemas neurológicos asociados, llegó a las siguientes conclusiones:

a) La severidad y el tipo de síntomas autistas, el cociente intelectual y la distribución por sexo son similares en los dos grupos.

b) Los niños con problemas neurológicos asociados tienden a presentar características de autismo desde su nacimiento, aunque esto puede ser un artificio secundario a su reconocimiento temprano, producto de la mayor atención que se pone en estos niños debido a su problema. Los estudios realizados por varios autores en poblaciones similares no han demostrado que haya

diferencias entre los dos grupos en los niveles urinarios de ácido homovanílico, ácido hidroxifenilacético, potenciales auditivos evocados o respuesta a la vitamina B6.

— En el 54% de los casos en los que se reportan estudios anatomopatológicos se encuentran lesiones histopatológicas significativas (21% de lipoidosis y 6% de esclerosis tuberosa) (20).

— El desempeño anormal en pruebas neuropsicológicas es significativo, evidenciándose un déficit del hemisferio izquierdo, predominio del derecho y déficit frontal (50, 51).

— En relación al autismo y al retardo mental, existen ciertas alteraciones comunes que se pueden agrupar de acuerdo con el siguiente esquema:

I) Perceptivas:

Algunos autores sugieren que la actividad perceptual puede estar relativamente normal, mientras que el análisis perceptual ser el afectado. Lo cual se observa también en niños normales de tierna edad.

II) Aprendizaje discriminativo. Parece ser que aunque los niños autistas indudablemente tienen problemas para llevar a cabo muchas tareas de aprendizaje discriminativo, sus dificultades se relacionan con factores tales como la edad mental y el cociente intelectual. Su rendimiento indica un retardo en el desarrollo más que deficiencias específicas particulares del autismo.

III) Memoria. No existe al momento ninguna evidencia para considerar el déficit de memoria como un problema central del autismo. Por el contrario, se cree que son los estadios más altos del procesamiento de la información los que están alterados, manifestándose estos como una dificultad para recabar información.

IV) Condiciones de aprendizaje. Al parecer existe una sobreselectividad de respuestas en los niños autistas. Este hecho también estaría ligado más a la edad mental y al cociente intelectual que al autismo *per se*. Este, como todos los datos presentados con relación al nivel de funcionalidad, hacen pensar que estos déficits están relacionados con el desarrollo y la maduración del sistema nervioso, pues se presentan en estadios tempranos en los niños sanos.

Dentro de las características particulares del autismo, Margot Prior (50, 51) cita las siguientes:

— Codificación de la información.

— Aprendizaje imitativo.

— Lenguaje simbólico.

Respecto a la codificación de la información, la autora concluye que los niños autistas procesan la información en una forma distinta a como lo hacen los niños normales, y este procesamiento está sujeto a estrategias limitadas, y a menudo estereotipadas.

### Neurofisiología

Desde el punto de vista neurofisiológico, la investigación del autismo abarca las siguientes áreas: la electroencefalografía, el sueño, los potenciales evocados (o provocados), el funcionamiento vestibular, la audiometría y los estudios de tiempos de reacción y respuestas autónomas:

## *Electroencefalografía*

La frecuencia de las alteraciones de la actividad cortical es muy variable, oscilando entre un 10 y un 83% en los diferentes casos. Las alteraciones que se encuentran con más frecuencia son: disrritmias, enlentecimiento, disminución del voltaje y espigas focales paroxísticas; las alteraciones son similares, tanto en tipo como en frecuencia, a las encontradas en los grupos controles con retardo mental, y son menos frecuentes en los grupos de mayor edad. La literatura acerca de estas alteraciones es muchas veces contradictoria, pues algunos grupos no encuentran alteraciones particulares al autismo. Además, se ha criticado mucho el sesgo que puede tomar este tipo de estudios debido a la enorme variedad de las muestras, lugares y condiciones en que se toma el registro, así como la diferente calificación de los mismos. A esto se suman las dificultades tecnológicas que implica realizar este tipo de estudios en niños psicóticos (34).

## *Registros de sueño*

Los hallazgos polisomnográficos reportados son: disminución en la cantidad de movimientos oculares rápidos, reacción anormal a la estimulación vestibular durante los periodos de sueño MOR, y que la relación entre los ciclos MOR y no MOR es normal. Las alteraciones detectadas en niños autistas son similares a los hallazgos en niños normales menores de 18 meses de edad, lo que se ha interpretado como una prueba del retardo en la maduración del sistema nervioso en los niños con este padecimiento (47).

## *Potenciales evocados auditivos*

Este tipo de estudios se ha realizado a partir de la hipótesis de que los síntomas de autismo son el resultado de anomalías en el procesamiento de los estímulos sensoriales aferentes o motores eferentes a nivel del tallo cerebral (64). Los hallazgos más relevantes en este campo son:

- Aumento de la latencia a nivel de PI (potencial I) en el 30% de los casos (62).
- Aumento de la latencia en PV (potencial V) ubicado a nivel del colículo inferior, en el 33% de los casos (62).
- Aumento del tiempo de transmisión desde el potencial I al V en el 50% de los casos (64).
- Aumento de la amplitud del PV en el hemisferio izquierdo, durante el estadio de movimientos oculares rápidos (65).
- Disminución de la amplitud de los potenciales occipitales (39).
- El aumento de la latencia y la disminución de la amplitud se correlacionan con los niveles urinarios de HVA (ácido homovanílico) (44).
- Las dosis altas de vitamina B6 corrigen la latencia y la amplitud del PI y disminuyen los niveles de HVA urinario (44, 40).

Esta evidencia de alteración en las pruebas electrofisiológicas pone de manifiesto que hay un déficit en el procesamiento auditivo en este grupo de niños. Ahora bien, este déficit podría no tener una relación causal con el autismo. En este caso, los factores patológicos que causan los defectos a nivel del tallo, serían postulados también como los causantes del daño cerebral, sin que los primeros (defectos en el procesamiento de información auditiva) jueguen ningún papel ni los segundos (factores de daño cerebral) tengan una importancia primordial en el desarrollo del lenguaje y en el déficit cognoscitivo del niño autista.

Una segunda posibilidad es que la patología a nivel del tallo, produzca un efecto de distorsión e interrupción del estímulo sensorial. Entonces, con o sin daño cerebral, esta falta de ingreso de la información o una información errónea e incompleta, daría como resultado inevitable la limitación en el desarrollo del lenguaje y el déficit cognoscitivo (64).

## *Función vestibular*

La evitación del contacto visual es una de las características del niño autista. El sistema vestibular informa al hombre acerca del movimiento y de la posición en relación a la atracción gravitacional. Ayuda en la orientación visual, especialmente para percibir la relación correcta entre el movimiento del cuerpo y el campo visual (4, 31). Existen evidencias de que en el autismo hay un trastorno en la neurofisiología oculo vestibular. A este respecto cabe mencionar los siguientes hallazgos:

- Disminución de la duración del nistagmus en la prueba de Barany en la luz. La prueba consiste en sentar al sujeto en una silla rotatoria por un periodo de 20 segundos y efectuar 10 rotaciones en el sentido de las manecillas del reloj. Este test se considera muy impreciso y solamente ofrece una estimación global de la función vestibular, pero de todas maneras en muchos casos es la única prueba de funcionamiento vestibular que se puede realizar en los niños autistas (53, 1).
- Aumento del contacto visual durante la estimulación macular del oído interno mediante el movimiento lineal del sujeto (61).
- Falta de incremento en la duración y la organización de los movimientos oculares durante el MOR, luego de la estimulación vestibular, fenómeno que sí se observa en los niños normales (48).

## *Lateralización del lenguaje*

Se considera que las funciones del hemisferio derecho relacionadas con el lenguaje son: concreción, repetitividad y reconocimiento sin análisis. Estas características del lenguaje se observan frecuentemente en niños autistas. Otras funciones relacionadas con el hemisferio derecho, como diseño de cubos y ordenamiento de objetos, están conservadas, lo que sugiere que el daño afecta más al hemisferio izquierdo que al derecho. Prior y Bradshaw (52) en un estudio del funcionamiento hemisférico en 23 niños autistas, en el

que utilizaron mediciones de la preferencia para usar determinada mano y pie, así como pruebas de audición dicótica, reportan los siguientes hallazgos:

— Ventaja del oído izquierdo: dominancia hemisférica derecha en el 37% de los casos.

— Sin ventaja para ningún oído en el 37% de los casos.

— El 84% de los niños con lenguaje y CI más alto, presentan lateralización: 46% dominancia derecha, 38% dominancia izquierda.

— El 80% de los niños con CI más bajo y sin lenguaje no presentan lateralización.

### *Tiempos de reacción*

La respuesta inapropiada a los estímulos sensoriales se ha descrito como característica de los niños autistas. Se han propuesto dos modelos teóricos para explicar esta observación: a) que como los niños autistas están sobreinundados de estimulación sensorial, son incapaces de atender a la estimulación ambiental importante; b) o que, por el contrario, como el niño autista está fijado en unos pocos estímulos, es incapaz de desprenderse de éstos para atender a una nueva estimulación ambiental. Kootz y Cohen (36) reportan que:

— El patrón jerárquico de respuesta a distintos estímulos es similar en los niños autistas y en los normales (visual, auditivo y táctil).

— Los tiempos de reacción son significativamente mayores en los niños autistas.

— El tiempo de reacción se correlaciona negativamente con la edad, tanto en los niños autistas como en los niños normales.

En 1982 Kootz y cols (37) publicaron los resultados de un estudio en 16 niños autistas con diferentes grados de funcionamiento, en los cuales se midió el flujo sanguíneo periférico (FSP) y la resistencia vascular periférica (RVP) ante tres tipos de situaciones: tiempo de reacción, interacción social y reposo. Los resultados fueron los siguientes:

— Los autistas severos respondieron a los cambios ambientales (estímulos visuales, auditivos, táctiles e interacción social) con aumento de FSP y disminución de RVP.

— Los autistas moderados muestran disminución del FSP, aumento de la RVP y disminución de la FC.

Estos resultados sugieren que la respuesta en los autistas correspondería más a una sobresaturación de estímulos ambientales y a la incapacidad de concentrarse en estímulos pertinentes. Los niños autistas con buenos niveles de funcionamiento tuvieron una respuesta cardiovascular normal ante los estímulos sensoriales.

### *Neurobioquímica*

Dentro de este campo es menester aclarar que hasta el momento no se han podido encontrar marcadores biológicos del trastorno. Dentro de la neurobioquímica son muy numerosos los estudios realizados y, al igual que en el resto de las investigaciones con distintos enfoques, los problemas a los que se han tenido que enfrentar los investigadores han sido: 1) la falta de

especificidad del diagnóstico debido a que muchos investigadores usan diferentes formulaciones teóricas, síntomas y signos, a los cuales denominan de la misma manera al identificar a los pacientes, y 2) el uso de técnicas bioquímicas o bioensayos no estandarizados o en experimentación (21) en muchos estudios. En esta revisión vamos a citar aquellos que a nuestro juicio son los más representativos y en los cuales se han empleado las metodologías más rigurosas.

*Serotonina:* El estudio de este neurotransmisor en sangre total en los niños autistas se remonta a 1961 (60). A partir de entonces todos los reportes ponen en evidencia una elevación de 5HT en los niños autistas en comparación con los sanos (55, 30, 32).

— Los niveles de serotonina son similares a los encontrados en los niños con retardo mental (13).

— El nivel sanguíneo se correlaciona negativamente con el cociente intelectual, y positivamente con el número de plaquetas (29).

— Los niveles de serotonina disminuyeron con L-Dopa, pero esto no mostró ninguna modificación del cuadro clínico (57).

— La fenfloramina produjo un descenso en los niveles de 5HT, y una mejoría significativa en 14 pacientes (56).

### **Captura y liberación de 5HT por las plaquetas**

Los estudios concuerdan en que el número total de plaquetas está aumentado (55, 6, 68). Los resultados son contradictorios en cuanto a la concentración de serotonina plaquetaria: mientras que algunos grupos encuentran que la serotonina está aumentada (69, 63, 57), otros (13, 14) no encuentran alteración.

Respecto a la liberación encontramos datos similares, por ejemplo: Boullin, en 1971 (7), reportó un aumento en la liberación de 5HT en las plaquetas de niños autistas, pero en 1974 (8) no pudo repetir los resultados, pues en esa ocasión sus controles liberaron más serotonina que en el estudio anterior. Otro grupo (69) tampoco pudo repetir el hallazgo.

En cuanto a la captura, los datos son semejantes mientras que algunos investigadores encontraron aumento (59, 6, 58), otros no encontraron alteración (69, 43).

Se han realizado estudios de serotonina a través de determinaciones de su metabolito, el ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIA), en el líquido cefaloraquídeo. La concentración de 5HIA en niños autistas es menor que la encontrada en niños sanos. Utilizando probenecid con el objeto de disminuir la eliminación del metabolito, se encontró que el índice de acumulación es significativamente inferior al obtenido en los niños que no son autistas. Aún más interesante es la observación clínica de la correlación negativa que hay entre el índice de acumulación postprobenecid y el grado de alteración en la atención y la socialización en un estudio realizado en 10 niños autistas (66). Con relación a la serotonina, también se han investigado los efectos de la administración de triptofano en los niños con autismo. El interés de estas investigaciones tiene que ver con los trastornos innatos del metabolismo de los

aminoácidos y que se asocian con el retardo mental. Esta área es relativamente nueva y los resultados obtenidos hasta el momento no son concluyentes.

### Dopamina

Los estudios realizados acerca de esta catecolamina utilizan el ácido homovanílico (HVA), que es uno de los productos finales de su metabolismo cerebral. En la mayoría de los casos, los resultados de distintas investigaciones resultan contradictorios. Así, por ejemplo, Cohen (17) reporta una elevación de los niveles de HVA en el LCR, mientras que Young (66) habla de una disminución de los niveles. El mismo Cohen (18) reporta una acumulación normal de HVA en el LCR después de la administración de probenecid y Young habla de un aumento, especialmente en autistas severos y con síntomas motores (estereotipias, conductas repetitivas e hiperactividad). Garreau encuentra que hay elevación en los niveles urinarios de HVA, pero reporta que ésta se puede corregir administrando vitamina B6 (40, 10, 41).

### Enzimas

Los estudios se han centrado en dos enzimas: La monoamino-oxidasa (MAO) y la dopamina-beta-hidroxilasa (DBH). Por lo que toca a la MAO, no se han encontrado alteraciones, y los hallazgos reportados con relación a la DBH son contradictorios. Vale la pena mencionar el estudio de Belmaker (5), en el que se encontró elevación de la actividad de DBH en "autistas puros" con relación a pacientes aquejados de daño orgánico y retardo mental. Este estudio fue reproducido por otro grupo de investigadores (24).

Se han realizado estudios de norepinefrina, pero sus resultados son muy contradictorios, por lo que no los mencionaremos (38, 67).

### Neuroendocrinología

Este tipo de estudios es extremadamente escaso. De los pocos estudios realizados acerca de este trastorno, cabe mencionar los de Magda Campbell. Los reportes más interesantes se refieren a una moderada elevación de la hormona luteinizante y/o de la foliculo-estimulante. Los estudios que se han hecho con la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) en niños autistas, muestran una respuesta anormal, retardo en la respuesta de T3 y una curva de TSH exagerada, retardada o subnormal. Estos hallazgos son compatibles con una alteración hipotalámica pero no son útiles para establecer un diagnóstico (11, 15).

### Tratamiento

Hasta el momento no se puede hablar de un método

o recurso terapéutico que sea totalmente efectivo en el tratamiento del autismo. Los neurolépticos, por ejemplo, no tienen la especificidad que muestran en la ideación psicótica de los adultos, sin embargo, son los agentes más efectivos para el control de ciertos síntomas, como la hiperactividad, las conductas estereotipadas, la agresividad, la impulsividad, las conductas de autodaño, y la adaptación social (46). La mejoría de estos parámetros ayuda de manera significativa al manejo de estos niños y los hace accesibles a las terapias conductuales para que adquieran ciertos hábitos y logren mayor aceptación en su núcleo familiar y social. Los mejores resultados se han obtenido de la combinación de estos tratamientos, especialmente en parámetros tales como la imitación de la voz (16).

Las alteraciones a nivel de potenciales evocados observadas en niños autistas parecen mejorar con un tratamiento a base de vitamina B6 y magnesio. El cambio en la respuesta se traduce básicamente en una disminución de la amplitud y en un acortamiento de la latencia de los potenciales evocados (44).

Otros tratamientos que se han empleado con dudosos resultados, pero que vale la pena enumerar, son la L-Dopa, y la T3. Actualmente se encuentran en investigación nuevos agentes, como la fenfluramina (56). Los primeros reportes son muy alentadores, pues se habla de una mejoría global del paciente y, en especial, en ciertas variables como son la conducta motora, la interacción social y el área sensorial. Hasta el momento ningún estudio reporta datos definitivos, pero representan una esperanza de que se podrá ayudar en el futuro a los niños aquejados de este padecimiento.

### Conclusiones

De la presente revisión nos atrevemos a exponer las siguientes conclusiones:

- El factor genético parece determinar fundamentalmente las alteraciones cognoscitivas.
- Los problemas perinatales influyen sobre el terreno genético.
- La proporción de enfermos con alteraciones neurológicas y/o metabólicas es importante.
- Un gran número de los síntomas característicos del autismo se explica como falta de madurez en el desarrollo del SNC.
- Los datos neurofisiológicos y neuropsicológicos apuntan hacia un defecto en la integración de la información y en aspectos particulares del lenguaje.
- El papel de la serotonina permanece incierto, aunque parece correlacionarse con el cociente intelectual.
- La dopamina, al parecer, se asocia con problemas de atención y alteraciones motoras.
- No existe un tratamiento eficaz, pero los neurolépticos son de gran ayuda para modificar la conducta.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALPERS B, MANCALL E: *Clinical Neurology*. F A Davis Co. Filadelfia, PA. 168, 1971.
2. AUGUST JG, STEWART MA, TSAI L: The incidence of cognitive disabilities in the siblings

- of autistic children. *Brit J Psychiat* 138: 416-422, 1981.
3. BARTAK L, RUTTER M: Differences between mentally retarded and normally intelligent autistic children. *J Autism Child Schizophren* 6: 109-120, 1976.
  4. BATTLIN R: *Vestibulography*. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, 1974.
  5. BELWAKER R, HATTAB J, EBSTEIN R: Plasma dopamine beta hydroxylase in childhood psychosis. *J Autism Child Schizophren* 8: 293-298, 1978.
  6. BOULLIN D, COLEMAN M, O'BRIEN R: Abnormalities in platelet 5-hydroxy tryptamine efflux in patients with infantile autism. *Nature* 226: 371-373, 1970.
  7. BOULLIN D, COLEMAN M, O'BRIEN R: Laboratory predictions of infantile autism based on 5-hydroxytryptamine efflux from blood platelets and their correlations with Rimland E2 score. *J Autism Child Schizophrenia*. 1: 63-71, 1971.
  8. BOULLIN D: Biochemical indicators of central serotonin function. En: Boullin D (ed) *Serotonine in Mental Abnormalities*. John Willey & Sons. 1-40, Londres, 1978.
  9. BROWN WT, JENKINS EC y cols.: Autism is associated with the fragile X syndrome. *J Autis Devel Disorders* 12: 303-308, 1982.
  10. CALLAWAY E: Response in infantile autism to large doses of B6. *Psychopharmacol Bull* 13: 57-58, 1977.
  11. CAMPBELL M, HOLLANDER C, FERRIS S, GREENE L: Response to TRH stimulation in young psychotic children: A pilot study. *Psychoneuroendocrinol* 3: 195-201, 1978.
  12. CAMPBELL M, ROSEMBLOOM S, PERRY R, GEORGE A, KRICHEFF I y cols: Computerized axial tomography in young autistic children. *Am J Psychiat* 139: 510-512, 1982.
  13. CAMPBELL M, FRIEDMAN E, DEVITO E: Blood serotonin in psychotic and brain damaged children. *J Autism Child Schizophren* 4: 33-41, 1974.
  14. CAMPBELL M, FRIEDMAN E, GREEN W: Blood serotonin in schizophrenic children. *Int Pharmacopsychiat* 10: 213-221, 1975.
  15. CAMPBELL M, PETTI T, GREEN W y cols.: Some physical parameters of young autistic children. *J Am Acad Child Psychiat* 19: 193-212, 1980.
  16. CAMPBELL M: Pharmacotherapy for autistic children: A summary of research. *Can J Psychiat* 26: 265-273, 1981.
  17. COHEN D, SHAYWITZ BA, CAPANELLO B, YOUNG G, BOWERS M: Biogenic amines in autistics and atypical children: Cerebrospinal fluid measures of HVA and 5HIA. *Arch Gen Psychiat* 31: 845-853, 1974.
  18. COHEN D, CAPANELLO B, SHAYWITZ B, BOWERS M: Dopamine and serotonin metabolism in neuropsychiatric disturbed children: CSF, HVA and 5HIA. *Arch Gen Psychiat* 34: 545-550, 1977.
  19. DAMASIO A, MAURER R: A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 35: 777-786, 1978.
  20. DARBY J: Neuropathological aspects of psychosis in children. *J Autism Child Schizophren* 6: 339-352, 1976.
  21. DEMYER M, HINGTEN J, JACKSON R: Infantile autism reviewed: A decade of research. *Schizophren Bull* 7: 388-451, 1981.
  22. FINEGAN J, QUARRINGTON B: Pre- peri- and neonatal factors and infantile autism. *J Child Psychol Psychiat* 20: 119-128, 1978.
  23. FOLSTEIN S, RUTTER M: Infantile autism: A genetic study of 21 pairs. *J Child Psychol Psychiat* 18: 297-321, 1977.
  24. GARNIER C, BRTHELEMY C, GARREAU B y cols.: Les anomalies des monoamines et leurs enzymes dans l'autisme de l'enfant. *L'encephale* 9: 162-201, 1983.
  25. GARREAU B, BARTHELEMY C, SAUVAGE D y cols.: A comparison of autistic syndromes with and without associated neurological problems. *J Autism Develop Dis* 14: 105-111, 1984.
  26. GILLBERG C, ROSEMBALL V, JOHANSEN E: Auditory brainstem responses in childhood psychosis. *J Autism Develop Dis* 13: 181-195, 1983.
  27. GILLBERG CH: Identical triplets with infantile autism and the fragile X syndrome. *Brit J Psychiat* 143: 256-260, 1983.
  28. GILLBERG CH, WAHLSTROM J, HAGBERG B: Infantile autism and Rett's syndrome: common chromosomal denominator. *Lancet* I: 1094-1095, 1984.
  29. GLOMBEY H, STAHL S, FREEDMAN D: Hyper-serotonemia and amine metabolism in autistic and related children. *Arch Gen Psychiat* 34: 521-531, 1977.
  30. GOLDSTEIN M: Dopamine-beta-hydroxylase studies: dopamine-beta-hydroxylase and endogenous total 5-hydroxyindoles levels in autistic patients and controls. En: Coleman N (ed) *The Autistic Syndromes*. North Holland, Amsterdam. 57-59, 1976.
  31. GUYTON A: *Basic Human Physiology: Normal Functions of Disease*. Filadelfia, W B Saunders, 1971.
  32. HOSHINO Y, YAMAMOTO T, KANEKO M y cols.: Blood serotonin and free tryptophan concentration in autistic children. *Neuropsychobiol* 11: 22-27, 1984.
  33. HAUSER SL, DELONG GR, ROSMAN N: Pneumoencephalographic findings in the infantile autism syndrome: A correlation with temporal lobe disease. *Brain* 98: 667-688, 1975.
  34. JAMES A, BARRY R: A review of psychophysiology in early onset psychosis. *Schizophren Bull* 6: 506-525, 1980.
  35. KANNER L: Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 2: 217-250, 1943.
  36. KOOTZ J, MARINELLI B, COHEN D: Sensory receptor sensitivity in autistic children. *Arch Gen Psychiat* 38: 271-273, 1981.
  37. KOOTZ J, MARINELLI B, COHEN D: Modulation

- of response to environmental stimulation in autistic children. *J Autism Devel Dis* 12: 185-193, 1982.
38. LAKE L, ZIEGLER M, MURPHY D: Increased norepinephrine and decreased dopamine b-hydroxylase activity in autism. *Arch Gen Psychiat* 34: 553-556, 1977.
  39. LELORD G, LAFFONT F, JUSSEANNE P: Comparative study of conditioning of averaged evoked responses by coupling sound and light in normal and autistic children. *Psychophysiol* 10: 415-425, 1973.
  40. LELORD G, GALLAWAY E y cols.: L'acide homovanilique urinaire et ses modifications par ingestion de vitamine B6: explorations fonctionnelles dans l'autisme de l'enfant. *Rev Neurol* 134: 797-801, París 1978.
  41. LELORD G, MUTI J: Effects of pyridoxine and magnesium in autistic symptoms, initial observations. *J Autism Devel Dis* 11: 218-229, 1981.
  42. LOBASCHER ME, KINGERLEE PE, GUBBAY S: Childhood autism: An investigation of ethiological factors in 25 cases. *Brit J Psychiat* 117: 525-529, 1970.
  43. LUCAS A, KRAUSE R, DOMINO E y cols.: Biological studies in childhood schizophrenia: plasma and RBC cholinesterase activity. *J Autism Child Schizophren* 1: 172-181, 1971.
  44. MARTINEAU J, GARREAU B y cols.: Effects of vitamin B6 on averaged evoked potentials in infantile autism. *Biol Psychiat* 16: 627-641, 1981.
  45. MIER D, LEMAY M, ROSENBERG P: Autism and unfavorable left-right asymetrics of the brain. *J Autism Devel Dis* 9: 153-159, 1979.
  46. MIKKELSEN E: Efficacy of neuroleptic medication in pervasive developmental disorders of childhood. *Schizophren Bull* 8: 320-332, 1980.
  47. ORNITZ E, RITVO E: The syndrome of autism: A critical review. *Am J of Psychiat* 133: 609-621, 1976.
  48. ORNITZ E, FORSYTHE A, DE LA PEÑA A: Effect of vestibular and auditory stimulation on the REM's of REM sleep in autistic children. *Arch Gen Psychiat* 29: 786-791, 1973.
  49. POLLACK R, GITTELMAN M, MILLER R y cols.: A developmental pediatric, neurological, psychological and psychiatric comparison of psychiatric children and their sibs. *Am J Orthopsychiat* 40: 329-330, 1970.
  50. PRIOR M: Cognitive abilities and disabilities in infantile autism: a review. *J Abn Child Psychol* 7: 357-380, 1979.
  51. PRIOR M: Developing concepts of childhood autism: the influence of experimental cognitive research. *J Consult Clinical Psychol* 52: 4-16, 1984.
  52. PRIOR M, BRADSHAW J: Hemisphere functioning in autistic children. *Cortex* 15: 73-81, 1979.
  53. RITVO E, ORNITZ E, EVIATOR A: Decreased post rotatory nistagmus in early infantile autism. *Neurol* 19: 653-658, 1969.
  54. RITVO E: Biochemical studies of children with the syndromes of autism, childhood schizophrenia and related developmental disabilities: A review. *J Child Psychol Psychiat* 18: 373-379, 1977.
  55. RITVO E, YUWILER A, GELLER E, ORNITZ E y cols.: Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism. *Arch Gen Psychiat* 23: 566-572, 1970.
  56. RITVO E, FREEMAN B, GELLER E, YUWILLER A: Effects of fenfluramine on 14 outpatients with the syndrome of autism. *J Am Acad Child Psychiat* 22: 549-558, 1983.
  57. RITVO E, YUWILLER A, GELLER E y cols.: Effects of L-dopa in autism. *J Autism Child Schizophren* 1: 190-205, 1971.
  58. ROTMAN A, CAPLAN R, SZEKELY G: Platelet uptake of serotonin in psychotic children. *Psychopharmacol* 67: 245-248, 1980.
  59. SANKAR D: Uptake of the 5-hydroxy triptamine by isolated platelets in childhood schizophrenia and autism. *Neuropsychobiol* 3: 234-239, 1977.
  60. SCHAIN R, FREEDMAN D: Studies of 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr* 58: 315-320, 1977.
  61. SLAVIK B, KITSUMA-LOWE J, DAMMER P: Vestibular stimulation and eye contact in autistic children. *Neuroped* 15: 33-36, 1984.
  62. STUDENT M, SOHMER H: Evidence from auditory nerve and brainstem evoked responses for an organic brain lesion in children with autistic traits. *J Autism Child Schizophren* 8: 13-20, 1978.
  63. TAKASHI S, KANAI H, MIYAMOTO Y: Reassessment of elevated serotonin levels in blood platelets in early infantile autism. *J Autism Child Schizophren* 6: 317-326, 1976.
  64. TANGUAY P, EDWARDS R, BUCHWALD J y cols.: Auditory brainstem evoked responses in autistic children. *Arch Gen Psychiat* 39: 174-180, 1982.
  65. TANGUAY P, ORNITZ E, FORSYTHE A, RITVO E: Rapid eye movements (REM) activity in normal and autistic children during REM sleep. *J Autism Child Schizophren* 6: 275-288, 1976.
  66. YOUNG G, COHEN D, SHAYWITZ S y cols.: Assessment of brain function in clinical pediatric research: behavioral and biological strategies. *Schizophren Bull* 8: 205-235, 1982.
  67. YOUNG G, COHEN D y cols.: Cerebrospinal fluid, plasma and urinary MHPG in children. *Life Sci* 28: 2837-2845, 1981.
  68. YUWILER A, RITVO E, BALD D: Examination of circadian rhythmicity of blood serotonin and platelets in autistic and non-autistic children. *J Autism Child Schizophren* 1: 421-435, 1971.
  69. YUWILER A, RITVO E, GELLER E: Uptake and efflux of serotonin from platelets in autistic and non-autistic children. *J Autism Child Schizophren* 5: 83-98, 1975.