

ACTUALIZACION POR TEMAS

Investigación sobre algunos de los factores genéticos y cognoscitivos que influyen en la etiología del autismo

Amalia Gómez C.*
Beatriz Camarena M.*
Humberto Nicolini S.*

Summary

The present report is a critical review of the literature related to the genetic and cognitive factors that influence the aetiology of autism. First, we have made an extensive review of some experimental evidence related to the neuropsychology, genetics and behaviour involved in autism as a psychiatric disorder in childhood. Furthermore, we have made a bibliographic review of the most updated investigations of the X-fragile, serotonin and dopamine markers involved in the cognitive development of the autistic child. The data of the aetiological research on autism suggests that this psychiatric disorder is characterized by a cognitive deficit. Moreover, patients with this disorder also avoid the personal interactions as revealed by isolation at social and emotional level. The significance of such a multidisciplinary study is that the medical and therapeutical efforts are necessary for the diagnose and clinical treatment of the autistic child.

Key words: Genetic factors, cognitive factor, autism.

Resumen

En este trabajo se llevó a cabo una revisión crítica de la bibliografía relacionada con los factores genéticos y cognoscitivos que influyen en la etiología del autismo. Inicialmente, hicimos una revisión de los diferentes aspectos teóricos, neuropsicológicos, genéticos y cognoscitivos que han desarrollado y definido el autismo como un trastorno infantil. Después se hizo una recopilación bibliográfica sobre las investigaciones relacionadas con los marcadores genéticos, X-frágil, serotonina y dopamina, involucrados en el desarrollo cognoscitivo del niño autista. Los resultados de las investigaciones etiológicas sobre el autismo, sugirieron que éste, es un trastorno caracterizado por un déficit cognoscitivo que entraña una retirada social y/o emocional. La relevancia de un estudio interdisciplinario radica en que los esfuerzos médicos, terapéuticos y en equipo son necesarios para el diagnóstico y tratamiento del niño autista.

Palabras clave: Factores genéticos, factores cognoscitivos, autismo.

* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco No. 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

Introducción

El autismo tiene un lugar particular dentro de la psicopatología infantil, en razón de la precocidad de los síntomas y la severidad del pronóstico a largo plazo. El autismo es un trastorno que se caracteriza por un deterioro en la interacción social, en las habilidades de comunicación y en la actividad imaginativa. En la bibliografía científica hay un considerable consenso a cerca de que éste es un trastorno producido por cierta influencia de origen biológica (M Coleman y C Gillberg 1985, L Wing 1988, S Folstein y M Rutter 1977). Por otro lado, la clasificación psiquiátrica señala la presencia específica de conductas anormales: alteración cualitativa de la interacción social con compañeros adecuados al nivel de desarrollo, falla del contacto ocular, falta de expresión facial, ausencia de espontaneidad para compartir alegrías, intereses, objetivos, falta de reciprocidad emocional, retraso o ausencia total del lenguaje oral, patrones de comportamiento repetitivos y estereotipados, etc. El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) conjuntamente con el CIE-10 ubican el síndrome dentro del apartado de "trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia", bajo el rubro de "trastornos generalizados del desarrollo".

En suma, algunos otros estudios sugieren que el autismo es un trastorno cognoscitivo (M Rutter, 1983). Sin embargo, las ciencias cognoscitivas construyen un puente entre los estudios biológicos y conductuales, pues ambas esclarecen los mecanismos funcionales del cerebro. Específicamente en lo que se refiere al autismo, la mayoría de los estudios han reportado una relativa consistencia y homogeneidad en las habilidades cognoscitivas del niño autista. Los resultados han indicado que los individuos autísticos tienen un perfil cognoscitivo marcado por deficiencias en el lenguaje, particularmente en la comprensión verbal y la abstracción (R Asarnow y cols. 1987). Estos déficits específicos cognoscitivos han sido, de esta manera, sugeridos

como marcadores potenciales subclínicos en el autismo. Así mismo, muchos estudios familiares han sido dirigidos para detectar a aquellos marcadores genéticos que se encuentran involucrados en el autismo (T Baird y G August, 1985). Particularmente se han hecho estudios para comparar la frecuencia de los déficits cognoscitivos con otros grupos no autísticos (L Bartak y M Rutter 1976). Precisamente este trabajo será enfocado, en una primera parte, a una revisión conceptual del autismo, dado que, desde hace veinte años los malentendidos florecen en este campo. ¿Convendrá entonces utilizar este término entendiéndolo como un síndrome, una enfermedad o un déficit? En la segunda parte del estudio, discutiremos sobre las anomalías genéticas y cognoscitivas específicas que influyen en la etiología del autismo. La cuestión será determinar ¿qué variantes moleculares pueden estar involucradas en el desarrollo cognoscitivo del niño autista?

En México, la situación asistencial del autismo ha tomado una trayectoria en la que los esfuerzos institucionales tanto públicos como privados, han sido aislados y, por lo tanto, no han trascendido en el campo de la salud. Las carencias en el campo profesional son evidentes en materia de conocimientos y de preparación especializada. Un cuestionamiento integral sobre el autismo permitirá darle fuerza a las investigaciones en el área de la psicopatología infantil. Así mismo, un estudio interdisciplinario genético, cognoscitivo y psicológico será enriquecedor, esclarecedor del síndrome autístico y permitirá construir puentes de comunicación entre distintas disciplinas que de una u otra manera se concentran en el estudio de una sola entidad patológica.

Parte I

Evolución histórica del concepto

E Bleuler (1911) introdujo el término de Autismo (autos-uno mismo), para describir una actitud particular de lo que él consideraba *esquizofrenia*, trastorno por medio del cual, el paciente sufre de introversión, pérdida de contacto con la realidad y oposición al mundo exterior.

L Kanner (1943) fue el primero en describir el autismo, dándole el nombre de *afección infantil precoz*, y describiéndolo como un trastorno caracterizado por una imposibilidad en el niño para establecer desde el comienzo de la vida relaciones normales con las personas. El síndrome de L Kanner suele emplearse actualmente, para referirse a los niños que presentan una constelación de rasgos autísticos clásicos (DSM-IV) y que presentan un patrón prototipo. A su juicio, las principales manifestaciones clínicas del autismo son: el autoaislamiento extremo, la resistencia del niño a los cambios del entorno, las actividades estereotipadas, la indiferencia del niño con respecto a los demás, el escaso contacto visual y los arranques constantes de angustia y de cólera. Poco a poco la conceptualización y el cuestionamiento sobre la génesis del síndrome ha ido cambiando, L Eisenberg y L Kanner (1956) se cuestionaban sobre la idea de si el autismo está o

no asociado con alguna enfermedad cerebral identificable. L Kanner había hecho énfasis en el alejamiento emocional del niño, y en las características obsesivas que observaba en los padres, lo cual no descartaba la posibilidad de que aun cuando hubiera un déficit innato, parte de la problemática del niño autista parecía ser causada por la falta de afecto por parte de los padres. Sin embargo, entre los autores que continuaban argumentado de manera convincente la importancia de saber si el autismo estaba o no asociado con alguna enfermedad cerebral identificable se encontraba L Eisenberg (1957).

Por otro lado, algunos de los autores que apoyaban la corriente psicodinámica como causa del autismo, explicaron que la conducta autística se presentaba como una forma intrapsíquica, resultado de una interacción familiar desviada. En esta línea surgió B Bettelheim (1967) como principal representante y quien explicaba que el autismo surgía por falta de estimulación, carencia de calidez paternal o como resultado de algún conflicto intrapsíquico familiar. Sin embargo, dos décadas después se realizaron investigaciones sistémicas, mediante las cuales se exploraron tales factores, éstas revelaron, que los padres de los niños autistas no tenían características de personalidad específicas y que no existían condiciones de estrés particulares en el ambiente, de modo que no fue posible encontrar patrones familiares específicos (S Wolff y cols. 1988).

Retomando la evolución histórica de las investigaciones y en lo que se refiere a las anomalías en la conducta social como una de las causas del origen del autismo, algunos autores (L Wing, 1969) explicaron la conducta autista como consecuencia del deterioro de algunas funciones psicológicas, tales como la soledad y las fallas comunicativas. AJ Ward (1970) modificó el punto de vista y mencionó que en la etiología pudiera haber una causa de origen psicológico sumado a una deficiencia neurológica. Este autor propuso que la angustia de la madre durante el embarazo pudiera influir en el desarrollo sensorial del niño, lenticificándolo. A Ward específica que la angustia materna podría producir cambios neuroendócrinos en la madre, los cuales afectarían al feto en sus estructuras neuronales cerebrales, y en consecuencia, las madres no son sensibles a las necesidades específicas de este niño, originándose de esta manera el autismo. Tomando en cuenta estas aseveraciones es importante plantear que ninguno de los estudios realizados al respecto lo han demostrado.

B Hermelin y N O'Connor (1970) manifestaron que la presencia de un déficit en el sistema nervioso central entorpece la codificación de los estímulos externos y la formación de los conceptos, deteriorando la conducta del niño y su interacción social. Estos autores sitúan la principal deficiencia del niño autista en la "memoria abstracta", argumentando que estos niños reciben la información sensorial, pero sólo retienen el suministro inicial de manera imprecisa y sin codificación. Así mismo, mencionan que los niños autistas son incapaces de retener la información por periodos largos y no pueden procesar ésta de la manera usual en el aprendizaje. La información que reciben es entonces a corto plazo, sensorialmente específica y sin abs-

tracción; la cual es sólo útil para recordar la localización precisa de los objetos o para repetir exactamente una frase: debido a esto, la memoria normal empleada en el lenguaje y en la interacción social no se puede desarrollar.

E Rimland (1974), insistió en que no se puede negar que la herencia y el medio ambiente son interactivos, y que la finalidad de realizar un estudio sobre el origen del autismo infantil, podría estar resumida en dos premisas, una es la del bienestar del niño autista y su familia, es decir, al encontrar el fundamento etiológico de la patología, se abre el panorama científico, ya que si se trata de un problema psicogenético los factores causales deben ser identificados, y la otra es, si el factor es orgánico no hay necesidad de que los padres de estos niños sufran la vergüenza al asumir la etiología psicogenética, la culpa y los disturbios matrimoniales que conlleva. Habría entonces que considerar qué etiologías diferentes pueden causar síntomas similares, y cuáles el autismo, puesto que los indicios de una etiología biológica son claros y dado que existen indicaciones de que pueden asociarse con otros trastornos, es lógico pensar, que las diferentes disfunciones podrían producir cambios patológicos que se manifiestan como el síndrome autista.

M DeMyer y D Churchill (1976) explicaron, así mismo, algunos de los defectos de *transferencia* de la información que definen al autista; ellos señalan que los niños autistas no sólo tienen dificultad para recibir una pista auditiva y para responder verbalmente a ella, sino que presentan dificultades para transferir la información visual recibida y dar una respuesta motora; para traducir las sensaciones auditivas y producir una actividad motora fina, en fin se refieren a que estos niños tienen una incapacidad para generalizar, es decir, para pasar de una modalidad a otra.

E Ornitz y E Ritvo (1976) sugirieron que el déficit principal del autismo es una perturbación de la percepción o modulación de los estímulos, lo cual implica: una sobre excitación, alternada con sobre inhibición del suministro sensorial; y predominio poco común de algunos receptores sensoriales sobre otros, dificultando la interpretación de las sensaciones internas. Estos autores postularon que tales inconstancias perceptuales, están relacionadas con un defecto en la regulación de la percepción localizado posiblemente en el tallo cerebral. Debido a estos problemas perceptuales el niño no es capaz de establecer un concepto perdurable de sí mismo y de su ambiente, incapacitándolo para aprender a interactuar normalmente con otros o a emplear un lenguaje comunicativo. En síntesis, el niño no puede aprender a relacionarse con el mundo, porque éste le causa una sobre estimulación o una estimulación disminuida.

Y por último, en la línea de los autores (M Malher 1968, D Meltzer 1975, P Racamier 1980) que apoyan la corriente psicodinámica, afectiva y/o emocional se encuentran algunas de las corrientes psicoanalíticas que explican que la dificultad para establecer relaciones normales afectivas u objetales en el niño autista tiene un origen psicogenético. F Tustin (1979) esclarece este último término, explicando que el autismo primario anormal se mantiene por una falta de estimulación temprana

que puede provocar una falta de conciencia del mundo exterior. Esta autora explica que esta incapacidad del niño para orientarse al mundo externo puede deberse a dos tipos de factores, deficiencias del niño (lesiones cerebrales, sordera, deficiencias mentales, etc.), o a deficiencias graves en las figuras nutricionales (figura materna incapaz de satisfacer las necesidades primarias en el niño, falta de adaptación entre el niño y la madre, rigidez, carácter obsesivo, etc.). Estos dos factores pueden combinarse.

Investigaciones recientes (M Rutter 1983) sugieren que la deficiencia primigenia de los niños autistas es una anomalía en la comprensión y en el lenguaje, postulando que éstos presentan problemas en el desarrollo del lenguaje receptivo; teniendo desajustes en la comprensión y la gesticulación, por lo cual difícilmente llegan a tener actos de imitación, su escucha es selectiva y no centran su atención en el objeto que emite el sonido; aparentemente no tienen lenguaje interno o conceptual, por lo mismo no utilizan las cosas o juguetes de manera funcional y no presentan juego imaginativo. Con base en esta afirmación parece ser que en el autismo subyace un trastorno global del lenguaje que afecta la atención, la comprensión, el lenguaje interno y por supuesto el lenguaje expresivo. En esta línea ha habido un acuerdo casi general entre los especialistas de que los niños autistas presentan un trastorno cognoscitivo de base (M Rutter y E Shopler 1987).

M Rutter y E Shopler (1991) a medida que progresan sus investigaciones parten de la idea de que los niños autistas tienen un déficit, explicando que se trata de una inaptitud y no de un mal uso de sus capacidades, como sucede en la psicosis. Esto implica, que no importa cuál sea la causa del déficit, pero que se trata de una falla cerebral. Este punto contrasta con L Kanner, ya que él define el autismo, como una incapacidad de entrar en contacto con el otro, mencionándolo como un trastorno afectivo. M Rutter demuestra que este déficit, trastorno cognoscitivo de base, se caracteriza por una dificultad en el niño para apreciar las emociones de la gente, a partir de una falla en la integración de la información. M Rutter especifica que los estímulos que ponen en dificultad a los autistas, son aquellos relacionados con el significado afectivo o social. Este punto de vista, aporta nuevas perspectivas en lo que se refiere a la etiología del autismo, ya que el concepto de autismo continua siendo cuestionable, y nos conduce a preguntarnos, si el autismo es una disfunción cerebral o se trata de una defensa o de una incapacidad cognoscitiva.

Como podemos notar desde que L Kanner escribió por primera vez el síndrome de autismo en el año de 1943, se han producido importantes cambios en los conceptos de este trastorno y en los métodos de tratamiento, el paso más notable ha sido el de considerar el autismo como una condición que entraña una retirada social y emocional al considerarlo como un "trastorno del desarrollo" que incluye graves déficits cognoscitivos que tienen su origen en algún tipo de disfunción cerebral orgánica.

Parte II

Breve reseña sobre algunos marcadores genéticos y cognoscitivos en el autismo

Dado que es clara la presencia de factores biológicos en la etiología del autismo, uno de los más frecuentes, identificado como etiológico en el autismo, ha sido el X frágil. En México, no se sabe la frecuencia de X frágil en la población autista, ni su correlación con el nivel cognoscitivo de los niños autistas. U Frith (1991) confirmó que la cadena causal entre los factores biológicos y su resultado conductual implica necesariamente un trastorno cognoscitivo en el niño. Sin embargo, este último término no excluye los factores emocionales, tales como problemas interpersonales y/o problemas en la familia. La opción de definir el autismo como una forma biológica tiene entonces ciertas implicaciones. Una convergencia podría ser demostrada a partir de un gen malformado, como el X frágil, originando por un lado, un punto ambiguo o nudo biológico a estudiar, el cual sería descrito en relación a un déficit cognoscitivo y por otro lado, un enlace entre ambos aspectos. Estudios de familias, gemelos y datos en poblaciones son consistentes con el hecho de que existe una base genética en el desarrollo de este trastorno (C Smith 1974, T D Baird y G August 1985, S Folstein y M Rutter 1977). Diversos grupos han llevado a sugerir que la etiología de la enfermedad radica en un defecto de un gen particular el cual provocaría la manifestación de un fenotipo conductual conocido como autismo (S Smalley y cols. 1988, D Hanson y I Gottesman 1976, W Brown y cols. 1986). La identificación de marcadores genéticos en el autismo es una área de gran interés. Existen informes de estudios de asociación con marcadores genéticos específicos. Por otro lado, se ha informado de una alta frecuencia del síndrome X frágil en pacientes autistas llevando a utilizar esta entidad como marcador citogenético (W Brown y cols. 1986, P Venter y cols. 1984, L Goldin y cols., 1982). La mutación envuelta consiste en una expansión inestable de trinucleótidos CGG acompañado por una metilación anormal CpG adyacente provocando la pérdida de la transcripción del gene. Los resultados obtenidos de los estudios han mostrado que esta mutación influye de manera importante en el desarrollo cognoscitivo de los individuos.

Otras investigaciones han generado evidencia de que el autismo se ha manifestado a causa de distintas alteraciones en el metabolismo de las monoaminas en pacientes autistas (mayor o menor cantidad de algunos neurotransmisores) B Garreau y colaboradores (1988), J Martineau y colaboradores (1991), S Kuperman y colaboradores (1985), L. Goldin y cols (1982) observaron niveles anormales de metabolitos de serotonina y dopamina en sangre de pacientes autistas, lo cual implica que pudiera existir una disfunción de estos sistemas en la etiología del trastorno. D Comings y col., (1991) reportaron una asociación entre el gene del receptor D2 a dopamina y autismo.

Las alteraciones a nivel de estos neurotransmisores pueden tener efecto sobre la regulación del sistema nervioso central, específicamente en el sistema límbico,

sistema vestibular, lóbulos frontales (franja motora, habla fluida y articulada), lóbulos temporales (procesamiento auditivo, desarrollo y uso del lenguaje), ganglios basales (funciones motoras, movimientos estereotipados, tono y postura) y tálamo (A Damasio y R Maurer, C Léon y H Ortega 1985, R Battlin 1974). Así mismo (E Ornitz y E Ritvo 1976) se ha encontrado que el autismo se presenta asociado a una inconsistencia perceptual o dificultad en el niño para integrar los estímulos externos en sensaciones, percepciones y pensamientos lo cual ha sido considerado como una lesión en el sistema nervioso central.

Por otro lado, algunos estudios médicos han revelado una serie de importantes anomalías tales como la hipoxia, la anoxia, la encefalitis, la rubeola materna, las infecciones perinatales, y las hemorragias uterinas de la madre durante el embarazo, que causan daños funcionales de las estructuras del sistema nervioso central por la maduración deficiente de las terminaciones de neuronas dopaminérgicas (A Damasio y G Maurer 1978). También existen otras entidades en las que se ha observado una asociación con autismo y que además son producidas por un gen particular como esclerosis tuberosa, fenilcetonuria y neurofibromatosis (A Reiss y cols, 1986).

En la mayor parte de los casos existe un diagnóstico asociado de retraso mental (valorado por coeficiente intelectual). Aproximadamente 75 % de los niños que padece de trastorno autista sufre de retraso (DSM-IV). Según la clasificación de M DeMyer y D Churchill (1976) la inteligencia de los niños autistas es medible de forma válida, casi la totalidad de los autistas tiene una inteligencia subnormal y pocos alcanzan un IQ normal, sin importar el tratamiento y su intensidad.

Los estudios epidemiológicos sugieren que el trastorno autista se presenta de 2 a 5 casos por cada 10 000 nacimientos (L Jorde y colaboradores 1990). Otras investigaciones (U Frith, 1991, E Newson y colaboradores 1984) han mostrado una prevalencia de varones autistas aproximadamente de 2.5:1. El exceso de varones que aparecen en todos los estudios constituye una de las pistas típicas acerca del origen biológico del autismo. Así mismo se informa de una fuerte asociación entre este trastorno y el retraso mental. Aproximadamente 66 % -75 % de sujetos autistas muestran un coeficiente intelectual (IQ) menor o igual a 70 (S Smalley y cols., 1988). Se ha observado que la frecuencia del síndrome X frágil con retraso mental es de aproximadamente 5-7 % (H Blomquist y cols., 1982; 1983); y la frecuencia de X frágil en autistas es del 8 %, lo cual nos conduce a pensar que quizás esta última frecuencia en autistas sea debida a la presencia y/o asociación de retraso mental en autismo (S Smalley S y cols., 1988).

Como se plantea, hay distintas hipótesis sobre el síndrome de etiología múltiple, los factores genéticos, cognoscitivos y psicobiológicos forman un nudo que al parecer favorece la constitución del autismo. Actualmente sólo las investigaciones interdisciplinarias podrían esclarecer la génesis del autismo y sus resultados, y de esta manera mejorar las intervenciones terapéuticas, médicas y psicológicas.

Conclusiones

Dentro de las distintas vías científicas que han descrito el síndrome autístico, podemos considerar que son tres las corrientes principales que han desarrollado la conceptualización del autismo:

Las neurológicas, sitúan al autismo como una deficiencia del sistema nervioso central, el cual produciría una inaptitud en el niño para transferir los estímulos que vienen del exterior y codificarlos, incapacitándolo para adaptarse al mundo exterior.

Las cognoscitivas que conceptualizan el autismo como un déficit cognoscitivo que afecta la funciones del lenguaje interno y expresivo en el niño, impidiéndole comprender las emociones y/o los afectos de los individuos con los que se relaciona en su medio ambiente.

Y por último, las corrientes psicodinámicas que definen el autismo como una respuesta defensiva del niño frente al medio ambiente, dada su imposibilidad para adaptarse a éste, y debido a diversas causas neurológicas, conductuales o psicológicas. Un punto de vista

convergente entre estas teorías nos conduciría a situar el autismo como un *trastorno generalizado del desarrollo*, tal como lo define la clasificación psiquiátrica y sólo una evaluación integral del autismo nos permitirá profundizar en la génesis de esta patología, en las posibilidades de evolución del niño, en el diagnóstico diferencial y en los efectos de este síndrome sobre el núcleo familiar.

Con respecto a las investigaciones actuales sobre los marcadores genéticos que influyen en el desarrollo del autismo, podríamos decir que se ha estudiado el X frágil, los sistemas de serotonina y dopamina; los cuales tienen efectos sobre alteraciones en el sistema nervioso central deteriorando el desarrollo evolutivo normal del niño.

En cuanto a posibles marcadores cognoscitivos, que pudieran definir el perfil de un niño autista, podríamos situar: la incapacidad de abstracción, de comprensión y de imaginación en él. Factores que tendrían que profundizarse para comprender el origen del pensamiento humano, para no quedarnos en una posición *a priori* en la génesis del autismo.

REFERENCIAS

1. ASARNOW R, TANGUAY P, BOTT L, FREEMAN B: Patterns of intellectual functioning in non-retarded autistic and schizophrenia children. *Child Psychology Psychiatry*, 28:273-280, 1987.
2. BARTAK L, RUTTER M: Differences between mentally retarded and normally intelligent autistic children. *J Autism Child Schizophr*, 6:109-120, 1976.
3. BAIRD T, AUGUST G: Familial heterogeneity in infantile autism. *J Autism Disord*, 15:315-321, 1985.
4. BATTLIN R: *Vestibulography*. Charles C. Thomas, Springfield, 1974.
5. BLEULER E: *Dementia Praecox or the group of the Schizophrenia*, 1911. Monograph series of schizophrenias, USA. International Universities Press, 1987.
6. BETTELHEIM B: *La Forteresse Vide*, Gallimard. Paris, 1984.
7. BLOMQUIST H, GUATAUSON K, HOLMGREN G, NORDENSON I, SWEINS A: Fragile site x chromosomes and x-linked mental retardation in severely retarded boys in a northern swedish country: A prevalence study. *Clin Genet*, 21:209-214, 1982.
8. BROWN W, JENKINS E, COHEN I, FISH G, WOLD-SHEIN E, GROSS A, WATERHOUSE L, FEIN D, MASON-BROTHERS A, RITVO E, RUTTERBERG B, BENTLEY W, RITVO E, CASTELLS S: Fragile X and autism: A multicenter survey. *Am J Med Genet*, 23:241-252, 1986.
9. COMINGS D, COMINGS B, MUHLEMAN D: The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 266:195-202, 1991.
10. COLEMAN M, GULLBERG C: *The Biology of the Autism Syndromes*, Praeger Nueva York Trad castellana: Martinez Roca. Barcelona, 1989.
11. DAMASIO A, MAURER G: Neurological model for childhood autism. *Archives of Neurology*, 35:777-86, 1978.
12. DEMYER M, CHURCHILL D: The earliest indicators of pathological development: Comparison of symptoms during infancy and early childhood in normal, subnormal, schizophrenic and autistic children. *Biological Environmental Determinants of Early Development*, 51:298-332, 1976.
13. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS: (DSM-IV). *American Psychiatric Association*, Washington, 1994.
14. EISENBERG L, KANNER L: Early infantile autism. *American J Orthopsychiatry*, 26:556-556, 1956.
15. EISENBERG L: The fathers of autistic children. *American Journal of Orthopsychiatry*, 27:715-724, 1957.
16. FOLSTEIN S, RUTTER M: Infantile autism: A genetic study of 21 twins pairs. *J Child Psychol Psychiatry*, 18:297-321, 1977.
17. FRITH U: *Autismo*. Alianza Editorial. Madrid, 1991.
18. GOLDIN L, GERSHON E, LAKE C, MURPHY D, MCGENISS M, SPARKES R: Segregation and linkage studies of plasma dopamine-beta-hydroxylase (DHB), erythrocyte catechol-o-methyltransferase (comt) and platelet monoamine oxidase (MAO): Possible linkage between ABO and a gene controlling OBH activity. *Am J Hum Genet*, 34:250-262, 1982.
19. GARREAU B, BARTHELEMY C, JOUVE J, BRUNEAU N, MUH J, LELORD G: Urinary homovanillic acid level in autistic children. *Dev Med Child Neurol*, 30, 93-98, 1988.
20. HANSON D, GOTTESMAN I: The genetics, if any, of infantile autism and childhood schizophrenia. *J Autism Dev Disord*, 6:209-234, 1976.
21. HERMELIN B, O'CONNOR N: Psychological experiments with autistic children. Oxford. Pergamon, 1970.
22. JORDE L, MASON-BROTHERS A, WALDMANN R, RMO E, FREEMAN ER, PINGREE C, MCMAHON WM, PETERSEN B, JENSON WR, MO A: The UCLA University of Utah Epidemiology Survey of Autism: Genealogical analysis of familial. *American Journal of Medical Genetics*, 35:1-4, 1990.
23. KANNER L: Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2:217-250, 1943.
24. KUPERMAN S, BEEGLY J, BURNS T, TSAI L: Serotonin relationship of autistic probands and their first-degree. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 234:186-190, 1985.
25. LEON C, ORTEGA H: Autismo, aspectos biológicos. *Salud Mental*, 8(3):33-40, 1985.
26. MALHER M: *Psychose infantile*, Payot. Paris, 1973.
27. MARTINEA UJ, BARTHELEMY C, JOUVE J, MUTH J: Monoamines in autistic children. A study of age related changes. *Brain Dysfunct*, 4:141-146, 1991.
28. MELTZER D: *Explorations Dans le Monde de L'autisme*, Payot. Paris, 1975.

29. NEWSON E, DAWSON M, EVERARD P: The natural history of able autistic people: their management in social context. Summary of the report to the DHSS in four parts. *Communication*, 18:1-4:19:1-2, 1984.
30. ORNITZ E, RITVO E: Perceptual inconstancy in early infantile autism. *Archives of General Psychiatry*, 18:76-98, 1976.
31. RACAMILER P: *Les Schizophrènes*, Payot. Paris, 1980.
32. REISS A, FEISTEN C, ROSENBAUM K: Autism and genetic disorders. *Schizophr Bull*, 12:724-738, 1986.
33. RIMLAND B: Infantile autism: Status and research. *Child Personality and Psychopathology*, 1:137-167, 1974.
34. RUTTER M, SCHOPLER E: Autism and pervasive developmental disorders: concepts and diagnostic issues. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17:159-86, 1987.
35. RUTTER M, SCHOPLER E: *L'autisme. Une Réévaluation des Concepts et du Traitement*, PUF. Paris, 1991.
36. RUTIER M: Cognitive deficits in the pathogenesis of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 24:513-531, 1983.
37. SMALLEY S, ASARŃOW, SPENCE A: Autism and genetics. *Arch Gen Psychiatry*, 45:953-961, 1988.
38. SMITH C: Concordance in twins: Methods and interpretation. *Am J Hum Genet*, 26:454-466, 1974.
39. TUSTIN F: *Les états autistiques*. Le Seuil. Paris, 1986.
40. VENTER P, HOF J, COETZEE D, VAN DER WALT C, RETIEF A: No marker (x) syndrome in autistic children. *Hum Genet*, 67:107, 1984.
41. WING L: The handicaps of autistic children: A comparative study. *Journal of child Psychology and Psychiatry*, 10:1-40, 1969.
42. WING L: *Aspects of Autism. Biological Research*. Gaskell, Royal College of Psychiatrists. Londres, 1988.
43. WARD A: Early infantile autism, diagnosis, etiology and treatment. *Psychological Bulletin*, 73:350-362, 1970.
44. WOLFF S, SUKHDEV N, MOYES B: Personality characteristics of parents of autistic children: A controlled study. *Journal Child Psychol Psychiat*, 29(2):143-153, 1988.

**RESPUESTAS DE LA SECCION
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA
Autoevaluación**

1. E
2. E
3. E
4. E
5. D
6. D
7. E
8. C
9. A
10. D
11. D
12. D
13. E
14. B