

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE MAR DEL PLATA**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN - REQUISITO CURRICULAR**  
**PLAN DE ESTUDIOS O.C.S 143/89**

**APELLIDOS Y NOMBRES DE LOS ALUMNOS:**

Blanco, Juan Pablo	Mat. 3295/95
Fittipaldi, Mariela	Mat. 4433/98
Merodo, Silvia	Mat.4623/98

**CATEDRA O SEMINARIO DE RADICACIÓN:**

Psicología Cognitiva – Biología. Grupo de investigación en Psicología  
Comportamiento humano, Genética y ambiente

**SUPERVISOR:** Dr. Urquijo, Sebastián.

**EL PROYECTO FORMA PARTE DE UNO MAYOR EN DESARROLLO:** Si.  
*Genética del Comportamiento humano. Análisis situacional y perspectivas de líneas de investigación genética y Psicología*

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Relaciones entre la genética humana y el trastorno autista.

**FECHA DE ENTREGA:**

N° CLASIFICACION:	ADQUISICION:
t-ps L	Pasa <del>ASA</del>
	N° INVENTARIO:
	1511

Este informe final corresponde al requisito curricular de investigación y como tal es propiedad exclusiva de los alumnos JUAN PABLO BLANCO, MARIELA FITTIPALDI, SILVIA MERODO, de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional de Mar del Plata y no puede ser publicado en un todo o en sus partes o resumirse, sin el previo consentimiento de sus autores.

El que suscribe manifiesta que el presente Informe Final ha sido elaborado por los alumnos JUAN PABLO BLANCO - Matrícula N° 3295/94, MARIELA FITTIPALDI - Matrícula N° 4433/98, SILVIA MERODO - Matrícula N° 4623/98, conforme los objetivos y el plan de trabajo oportunamente pautado, aprobando en consecuencia la totalidad de sus contenidos, a los .....<sup>6</sup>..... días, del mes de Noviembre del año 2006.

Firma, aclaración y sello del supervisor

S. Orquiolo

INFORME DE EVALUACIÓN DEL SUPERVISOR

## INFORME DE LA COMISIÓN ASESORA

Atento al cumplimiento de los requisitos prescriptos en las normas vigentes, en el día de la fecha se procede a dar aprobación al Trabajo de Investigación presentado por los alumnos JUAN PABLO BLANCO – Matrícula N° 3295/94, MARIELA FITTIPALDI – Matrícula N° 4433/98, SILVIA MERODO – Matrícula N° 4623/98.

Firma y aclaración del especialista interviniente

Firma y aclaración del supervisor

Firma y aclaración de los miembros del Área de Investigación

Fecha de aprobación

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE MAR DEL PLATA**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN - REQUISITO CURRICULAR**  
**PLAN DE ESTUDIOS O.C.S 143/89**

**APELLIDO Y NOMBRE DE LOS ALUMNOS:**

Blanco, Juan Pablo	Mat. 3295/94
Fittipaldi, Mariela	Mat. 4433/98
Merodo, Silvia	Mat.4623/98

**CATEDRA O SEMINARIO DE RADICACIÓN:**

Psicología Cognitiva – Biología. Grupo de investigación en Psicología  
Comportamiento humano, Genética y ambiente

**SUPERVISOR:** Dr. Urquijo, Sebastián.

**EL PROYECTO FORMA PARTE DE UNO MAYOR EN DESARROLLO:** Si.

*Genética del Comportamiento humano. Análisis situacional y perspectivas de líneas de investigación genética y Psicología*

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Relaciones entre la genética humana y el trastorno autista.

**DESCRIPCIÓN RESUMIDA**

El objetivo de este trabajo es realizar una exploración bibliográfica de la literatura científica, con el objeto de sistematizar las referencias acerca de las relaciones entre la genética humana y el trastorno autista.

**PALABRAS CLAVE:** Genética humana - Trastorno autista – Literatura científica.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### MOTIVO. ANTECEDENTES. HIPÓTESIS.

Históricamente, se pensaba que el autismo era una forma infantil de la esquizofrenia, pero actualmente se sabe que se trata de un trastorno distinto, caracterizado por anomalías en las relaciones sociales, déficit de comunicación y comportamiento estereotipado. Es un trastorno relativamente poco común, dándose en tres a seis individuos de cada diez mil; y es bastante más frecuente en niños que en niñas. Muchos de los niños autistas están retrasados en el desarrollo del lenguaje y la mayoría presentan deterioro cognitivo. Al principio, se pensó que el autismo tenía una causa ambiental, ya fuera debido a padres fríos o desatentos o daño cerebral. La genética no parecía ser importante porque no se había informado de ningún caso de un niño autista que tuviera un padre autista y porque el riesgo para hermanos era solo de entre el tres y seis por ciento (Bolton *et al.*, 1994; Smalley, Azarnowt, Spence, 1998). No obstante, esta tasa de 0.03 a 0.06 es cien veces mayor que la tasa de la población, de 0.0003, una diferencia que permite suponer una fuerte incidencia de factores hereditarios. La razón por la que los niños autistas no tienen padres autistas es que muy pocos individuos autistas se casan y tienen hijos.

En 1977, el primer estudio sistemático de gemelos sobre autismo comenzó a cambiar la visión de que el autismo tenía un origen ambiental (Folstein y Rutter, 1977), cuando de once parejas de gemelos monocigóticos eran concordantes para autismo, mientras que ninguna de las diez parejas de gemelos dicigóticos lo era. Estas proporciones de concordancia entre parejas del 35 y 0% aumentan hasta el 82 y el 10% cuando el diagnóstico se amplía hasta incluir discapacidades cognitivas. Los gemelos de niños autistas muestran una mayor tendencia a presentar trastornos del habla y del lenguaje, así como dificultades sociales. En un seguimiento de la muestra de gemelos hasta la vida adulta, los problemas con las relaciones sociales fueron importante (Le Couteur *et al.*, 1996). Estos hallazgos fueron reproducidos en otros estudios de gemelos (Bailey *et al.*, 1995; Steffenburg *et al.*, 1989), y una estimada conservativa de la concordancia en parejas de gemelos monocigóticos es del 60%, un riesgo mil veces mayor que el de la población general.

Cuando el autismo ocurre en gemelos idénticos, ambos padecen de la condición en un 60% del tiempo. Cuando el autismo ocurre en gemelos fraternos,

ambos tienen la condición solamente entre un tres y seis por ciento del tiempo. Los gemelos idénticos provienen de un solo óvulo que se divide en dos, así que ellos comparten en cien por ciento de sus genes; los gemelos fraternos provienen de dos óvulos separados, así que son genéticamente diferentes. Por lo tanto, si el autismo no fuese parcialmente causado por los genes, el número de gemelos idénticos con autismo no sería mayor que el número de gemelos fraternos con el trastorno. Pero ya que los gemelos idénticos tienen autismo más frecuentemente que los gemelos fraternos, los investigadores piensan que los genes tienen un rol en el autismo. (Folstein & Rutter 1977; Bailey y col., 1995; Smalley y col., 1988, citado en Ingram, 2000).

Las historias médicas y los estudios de familia demuestran que algunos de los síntomas parecidos al autismo - como un retraso en el desarrollo del lenguaje - ocurre más a menudo en padres o en hermanos adultos de personas con autismo que en familias que no tienen miembros autísticos. Ya que los miembros de una misma familia tienen secuencias genéticas similares, estos estudios sugieren que hay algo en esas secuencias vinculado al autismo. El autismo es un trastorno de espectro, lo que significa que personas con autismo pueden tener una serie de síntomas. Cierta modificación en la secuencia genética puede hacer que la condición sea muy leve y aunque alguien no tenga autismo pueda tener una de sus síntomas. Una modificación diferente en esa secuencia puede hacer que los síntomas del autismo sean más serios. (Landa y col., 1991,1992; Volkmar y col., 1998; MacLean y col. 1999, en Ingram, 2000).

Basándose en estos hallazgos, hace tiempo que los médicos piensan que existe una fuerte conexión entre los genes y el autismo. Sin embargo, los investigadores no esperan encontrar que un solo gen causa el autismo. Debido a las diferencias en los síntomas de las personas, los investigadores piensan que el autismo es el resultado de muchos genes interactuando entre ellos. En este momento, parece que algunos niños tienen susceptibilidad genética al autismo. Cual es la causa para que algunos individuos susceptibles desarrollen autismo y otros no, es una pregunta importante para la investigación.

Debido a estos hallazgos en estudios de gemelos y familiares, el punto de vista en relación al autismo ha cambiado radicalmente. En vez de ser visto como un trastorno causado por el ambiente ahora es considerado como uno de los trastornos mentales más heredables (Rutter *et al.*, 1993). Un estudio de colaboración

internacional sobre ligamiento ha encontrado un locus en el cromosoma siete (7 q 31-33) (*International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, 1998*) y esta información ha sido apoyada por otros grupos, incluyendo un estudio americano entre múltiples centros (*Collaborative Linkage Study of Austim, 1999*). han comunicado hallazgos prometedores en los cromosomas trece (*Collaborative Linkage Study of Austim, Beck et al., 1999*) y quince (*Cook et al., 1998*), aunque un estudio no confirmó estos ligamientos (*Risch et al., 1999*).

### OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una exploración bibliográfica de la literatura científica y analizar sistemáticamente las referencias sobre las relaciones entre la genética y el autismo a fines de determinar el progreso del conocimiento en el área específica. Para ello, nos proponemos revisar los antecedentes que reflejen el estado del arte sobre las interacciones entre factores genéticos que determinan el trastorno autista y establecer el aporte de las distintas investigaciones en este campo.

### METODOLOGÍA

Se procederá a recolectar información proveniente de bases de datos especializadas, publicaciones científicas, boletines, sitios en internet de reconocidas universidades y a entrevistar informantes calificados.

### CRONOGRAMA

Actividad	Mes	1	2	3	4
1. Búsqueda bibliográfica		x	X		
2. Elaboración marco teórico		x	X		
3. Colecta de datos			X	x	
4. Análisis de resultados				x	x
5. Redacción informe final					x

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Bailey, J.M. y Pillard, R.C. (1995) Genetic of human sexual orientation. *Annual Review of Sex Research*, 6:126-150.
- Bolton, E.; Macdonald, H.; Pickles, A.; Rios, E.; Goode, S.; Crowson, M.; Bailey, A., y Rutter, M. (1994) A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35: 877-900.
- Collaborative Linkage Study of Autism, Beck, J.C., *et al* .(1999): "An autosomal screen for autism". *American journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 88, pp. 609-615
- Cook, E. H. J.; Courchesne, R.Y.; Cox, N.J.; Lord, C.; Goden, D.; Gutter, S.J.; Lincoln, A.; Nix, K.; Haas, R.; Leventhalt, B. L., y Courchesne, E. (1998) Linkage-desequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. *American Journal of Human Genetics*, 65: 1077-1083
- Folstein, S. y Rutter, M. (1977) Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18:297-321.
- Ingram JL, Stodgell CJ, Hyman SL, Figlewicz DA, Weitkamp LR, and Rodier PM, Discovery of allelic variants of HOXA1 and HOXB1: genetic susceptibility to autism spectrum disorders. *Teratology*, 62; 93 405 2000
- Le Couteur, A.; Bailey, A.; Goode, S.; Pickles, A.; Roberston, S.; Gottesman, I.I.; y Rutter, M. (1996) A broader phenotype of autism: The clinical spectrum in twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37:785-801.
- Plomin, R.; DeFries, J.C.; McClearn, G.E., y Rutter, M. (1997) *Behavioral Genetics*. Nueva York: Freeman.
- Rutter, M.; Bailey, A.; Bolton, P., y Le Couteur, A. (1993) Autism: Síndrome definition and posible genetic mechanisms", en Plomin, R., y McClearn, G.E. (eds.) *Nature, nurture, and psychology*, Washington, DC: American Psychological Association, pp. 269-284.
- Smalley, S.L.; Asarnow, R. E., y Spence, M. A. (1998). Autism and genetics; **A decade** of research. *Archives of General Psychiatry*, 45:953-961.

Steffenburg, S; Gillebert, C; Hellgren, L.; Anderson, L. (1989) A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden. *Journal of child Psychology and Psychiatry*, 30:405-416.

S. Jorjito  
Firma de supervisor  
P / Area de Investigación

Firma de los alumnos  
PABLO BARRERA  
SOLVIA MENDOZA  
MARIA PITIPALDI

Resultado de la evaluación **APROBADO**

Fecha: 26/6/06  
Esp. LILIANA BAKKER  
LILIANA BAKKER

## INDICE

Introducción.....	1
CAPITULO 1: Autismo. Definiciones.....	2
CAPITULO 2: Etiología del autismo.....	11
CAPITULO 3: Genética.....	22
CAPITULO 4: Ambiente.....	29
CAPITULO 5: Interacción genética-ambiente.....	39
CAPITULO 6: Conclusiones.....	46
Referencias Bibliograficas.....	51

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

El objetivo de esta investigación consiste en realizar una exploración bibliográfica de la literatura científica y analizar sistemáticamente las referencias sobre las relaciones entre genética, ambiente y autismo a fines de determinar el progreso del conocimiento en el área específica. Para ello nos proponemos revisar antecedentes que reflejen el estado de arte sobre las interacciones entre factores genéticos y ambientales que determinan el trastorno autista y establecer el aporte de las distintas investigaciones en este campo. Se procederá a recolectar información proveniente de bases de datos especializadas, publicaciones científicas, boletines, sitios de Internet .

Durante muchos años, la ausencia de una demostración inequívoca del carácter biológico que aclarara la etiología del autismo infantil, hizo que numerosos autores se inclinaran por apoyar teorías de enfoque psicógeno, dando por sentado que el niño autista, al nacer, es potencialmente normal y que solo unas defectuosas pautas de crianza por parte de los padres, principalmente de la madre, conducen al desarrollo de los síntomas. Se trataría en este caso de una postura ambientalista.

Según se avanza en los métodos, cada vez es mayor la evidencia, y está más ampliamente admitido que los sujetos con autismo infantil tienen dificultades en el funcionamiento de su cerebro y que, por lo tanto, el trastorno está en los niños y no en sus padres, lo cual llevaría a sostener una hipótesis de base genética.

Desde estas dos posiciones se partirá para la búsqueda bibliográfica del tema a fin de arribar a alguna conclusión posible de lo que se establece actualmente.

## CAPITULO 1

### AUTISMO: DEFINICIONES

## AUTISMO

### Definiciones

Se pretende realizar una síntesis, de los hallazgos realizados sobre el autismo infantil.

El concepto del autismo ha sufrido diferentes reformulaciones en el transcurso de los años desde que Kanner (1943) lo definiera por primera vez. En la primera mitad de este siglo ya se habían descrito casos de niños con un trastorno mental grave que implicaba una severa alteración en el desarrollo. Sin embargo, eran diagnosticados como una demencia precoz, esquizofrenia infantil y demencia infantil, entre otros. El uso de esta terminología refleja una concepción de autismo como una clara extrapolación de las psicosis adultas, pero de comienzo más temprano. Si tenemos en cuenta esto, es fácil entender la importancia que tuvo la descripción que Kanner realizó del autismo infantil, dado que hizo avanzar los criterios diagnósticos al definir este síndrome haciendo hincapié en las conductas infantiles específicas y diferenciándolas de los criterios de los adultos (no en vano, hoy se sigue utilizando el concepto de Síndrome de Kanner para referirse al autismo infantil, término que siguen recogiendo las clasificaciones nosológicas de OMS y la APA). Kanner definió el autismo como una innata alteración autista del contacto afectivo. Lo característico del trastorno es la incapacidad para relacionarse normalmente con la gente. Kanner, desde el primer momento, dio especial relevancia a los déficit interpersonales. Y aunque incluyó los problemas lingüísticos y cognitivos en su descripción, estos pasaban a un segundo lugar con un menor peso etiopatogénico, lo que indujo, en años posteriores, a definir el autismo en

términos de creencias emocionales y dificultades en las relaciones sociales, fundamentados en las teorías psicológicas ambientalistas ( por ejemplo el psicoanálisis, el conductismo, entre otras )

Hasta los años sesenta no se dio un salto cualitativo en el desarrollo y profundización del concepto del autismo. Rutter (1978), discrepó de Kanner (1943) en lo referente al contacto afectivo como rasgo primario y las alteraciones lingüísticas como síntoma secundario, consecuencia de la alteración afectiva. Rutter en su redefinición del autismo, plantea un origen orgánico cerebral.

El mayor conocimiento que se va obteniendo sobre el peso que los diferentes factores tienen en el autismo va ir relegando a segundo plano la concepción Kanneriana del síndrome como un trastorno socioafectivo. También conviviendo con la teoría de Kanner, en los inicios del 1900, la teoría psicoanalítica desarrollada por Freud, atribuye el origen de las patologías a cuestiones ambientales, referidas a las relaciones entre padres e hijos. Además, el hecho de plantear la problemática autista en términos de déficit (problemas lingüísticos, simbólicos, perceptivos, de decodificación, etc.;) condujo a que el síndrome fuese considerado en la categoría de la deficiencia más que en la de los trastornos mentales, cobrando de esta forma un mayor peso causal los problemas o déficit cognitivos por encima de los factores socioafectivos.

Por ejemplo, la *National Society for Autistic Children* (NSAC) de Estados Unidos elaboró una definición (1977), en la que coincide con Rutter, haciendo referencia a un síndrome conductual y cuyos rasgos esenciales implican

alteraciones en el desarrollo, respuestas a estímulos sensoriales, el habla, el lenguaje, las capacidades cognitivas y la capacidad de relacionarse con personas, sucesos y objetos.

En 1943, Kanner en su artículo *Las alteraciones autistas del contacto afectivo* al definir al autismo; destacó las siguientes características que resumen aquellos aspectos más significativos :

1- Incapacidad de establecer relaciones con las personas.

2- Retraso y alteraciones en la adquisición y el uso del habla y el lenguaje. Tendencia al empleo de un lenguaje no comunicativo y con alteraciones peculiares; como la ecolalia y la propensión a invertir los pronombres personales.

3- Insistencia obsesiva en mantener el ambiente sin cambios. Los niños autistas repiten una y otra vez una gama limitada de actividades ritualizadas. Sus actividades de juego son repetitivas y estereotipadas, poco imaginativas y escasamente flexibles.

4- Aparición, en ocasiones, de "habilidades especiales", especialmente de memoria mecánica.

5- Buen 'potencial cognitivo'.

6- Aspecto físico normal y fisonomía inteligente.

7- Aparición de los primeros síntomas de la alteración desde el nacimiento. (Kanner aludía al carácter 'innato' de las alteraciones autistas)". (Riviere, 1991).

Los estudios científicos fueron avanzando a partir de estas primeras caracterizaciones; autores tales como Rutter (1978), De Myer (1974), Hingtgen y Jackson (1981) sostienen que la mayoría de los autistas no poseen un "buen potencial cognitivo" y que con frecuencia tienen deficiencia mental: aproximadamente en el 75% de los casos, los cocientes de los niños autistas corresponden a niveles de deficiencia mental, y en el 50% ésta es severa o profunda. Afirman también que los casos con cocientes intelectuales normales, son sólo del 1 al 5%. Más recientemente, en 1983, Rutter sostiene que el autismo es el resultado de un déficit cognitivo básico, aunque la naturaleza exacta del mismo todavía no está clara. Según Riviere (1991), este hecho tiene una gran importancia educativa, ya que tanto el pronóstico funcional como los procedimientos educativos dependen mucho del nivel intelectual de los niños autistas. Las investigaciones también han demostrado que no todos los autistas muestran alteraciones desde el nacimiento: algunos las desarrollan en la primera infancia, después de unos meses de evolución aparentemente normal (Riviere, 1991).

Investigadores como, Hingtgen, Jackson, Hobson en un intento por alcanzar una visión más completa del síndrome, consideraron que el autismo sólo puede explicarse con referencia a una visión puesta en el desarrollo normal de los mecanismos cognitivos y motivacionales. Además, sostienen que el AI constituye un síndrome significativamente diferente de otros Trastornos Generalizados del Desarrollo, dado que el comportamiento de los niños autistas se caracteriza principalmente por anomalías:

- en la capacidad de relacionarse con sus iguales y con los adultos.

- en la comprensión de conductas que tienen la finalidad de compartir experiencias con las personas.
- en las reacciones a las respuestas de miedo y malestar de quienes les rodean.
- en la capacidad de implicarse en pautas de asignación de referencias sociales.
- en la percepción y expresión de los sentimientos y su coordinación con los de las otras personas.
- en la imitación de acciones y actitudes.
- en el proceso de desarrollo del "apego" a las personas, y en el desarrollo de formas básicas de conciencia de sí y de los otros.

Estas alteraciones afectan fundamentalmente el área de interacción, comunicación y desarrollo social, las cuales si bien están presentes en otros trastornos profundos del desarrollo, no son tan importantes como en éste. También aparecen perturbaciones en las áreas cognitivas, perceptivas y motoras. (Hobson, 1995).

En el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, se describe a las personas autistas en relación con la interacción social, de la siguiente manera:

"Los sujetos de menor edad pueden tener muy poco o ningún interés en establecer lazos de amistad. Los sujetos de más edad pueden estar

interesados por unas relaciones amistosas, pero carecen de la comprensión de las convenciones de la interacción social." (DSM IV, 1994). Este manual cita Criterios Diagnósticos del Trastorno Autista.

Para darse un diagnóstico de autismo deben cumplirse seis o más manifestaciones de del conjunto de trastornos (1) de la relación, (2) de la comunicación y (3) de la flexibilidad. Cumpliéndose como mínimo dos elementos de (1), uno de (2) y uno de (3).

Trastorno cualitativo de la relación (1), expresado como mínimo en dos de las siguientes manifestaciones:

- Trastorno importante en muchas conductas de relación no verbal, como la mirada a los ojos, la expresión facial, las posturas corporales y los gestos para regular la interacción social.
- Incapacidad para desarrollar relaciones con iguales adecuadas al nivel evolutivo. Ausencia de conductas espontáneas encaminadas a compartir placeres, intereses o logros con otras personas (por ejemplo, de conductas de señalar o mostrar objetos de interés). Falta de reciprocidad social o emocional.

Trastornos cualitativos de la comunicación (2), expresados como mínimo en una de las siguientes manifestaciones:

- Retraso o ausencia completa de desarrollo del lenguaje oral (que no se intenta compensar con medios alternativos de comunicación, como los gestos o mímica).
- En personas con habla adecuada, trastorno importante en la capacidad de iniciar o mantener conversaciones.

-Empleo estereotipado o repetitivo del lenguaje, o uso de un lenguaje idiosincrático.

Trastorno cualitativo de la flexibilidad (3) expresado en una de las siguientes manifestaciones:

-Falta de juego de ficción espontáneo y variado, o de juego de imitación social adecuado al nivel evolutivo.

-Patrones de conducta, interés o actividad restrictivos, repetidos y estereotipados, expresados como mínimo en una de las siguientes manifestaciones: preocupación excesiva por un foco de interés (o varios) restringido y estereotipado, anormal por su intensidad o contenido. Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos y no funcionales.

-Estereotipias motoras repetitivas (por ejemplo, sacudidas de manos, retorcer los dedos, movimientos complejos de todo el cuerpo, etc.).

-Preocupación persistente por partes de objetos.

El Manual citado refiere que antes de los tres años, deben producirse retrasos o alteraciones en una de estas tres áreas: (1) Interacción social, (2) Empleo comunicativo del lenguaje, (3) Juego simbólico.

Criterios de la CIE-10 para el diagnóstico del autismo infantil (OMS, 1982)

Se requiere que al menos en una de las siguientes áreas haya habido retraso o un patrón anormal de funcionamiento con anterioridad a los tres años:

- En el lenguaje receptivo y /o expresivo tal y como se utiliza para la comunicación social.
- En el desarrollo de vínculos sociales delectivos y/o en la interacción social recíproca.
- En el juego funcional y/o simbólico.
- Alteración cualitativa en la interacción social recíproca.
- Alteraciones cualitativas de la comunicación.
- Patrones restringidos, repetitivos y estereotipados de conducta, intereses y actividades.

Para el manual CIE 10, el cuadro clínico no es atribuible a otras variedades de trastornos profundos del desarrollo (síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastorno desintegrativo infantil) o a trastornos específicos del desarrollo del lenguaje receptivo con problemas socioemocionales secundarios, trastorno reactivo de la vinculación, trastorno desinhibitorio de la vinculación, retraso mental con trastorno emocional/conductual asociado o a esquizofrenia de inicio infrecuente precoz.

El autismo infantil es considerado en la actualidad como un síndrome del neurodesarrollo, el cual exhibe una constelación de síntomas aparentemente poco relacionados y una amplia variabilidad en cuanto a la presentación sintomática, y el nivel de severidad de los sujetos aquejados (Filipek y cols. 1999; Bailey y cols., 1996).

Según la Autism Society of America (2000) el autismo es un trastorno complejo del desarrollo que aparece típicamente durante los primeros tres años de vida. Los niños y adultos con autismo muestran dificultades en la comunicación verbal y no verbal, interacción social y actividades de juego y diversión. El desorden les hace difícil la comunicación con otros y relacionarse con el mundo exterior. Además podrían mostrar movimientos corporales repetitivos (aleteo de manos, balanceo, etc.), respuestas inusuales a las personas o apego inadecuado a objetos, y además podrían resistirse al cambio de rutinas.

Según algunos autores (Gillber y Coleman, 1992; Warren y cols. 1995, 1996, Hovarth y cols. 1999), otras características asociadas al diagnóstico de autismo pudieran ser desordenes motores, disfunción sensorial, dificultades cognitivas, dificultades gastrointestinales y anormalidades inmunológicas.

## CAPITULO 2

# ETIOLOGÍA DEL AUTISMO

## ETIOLOGÍA DEL AUTISMO

Existen varias teorías que proponen diferentes causas para el autismo planteadas desde distintos postulados científicos. La mayoría de las investigaciones consultadas, acuerdan en aceptar que la causa es biológica y no psicológica. Por ejemplo, Rimland, en su libro "Autismo Infantil" (1965) ya citaba las siguientes evidencias del origen biológico en contra de la idea de que los padres son los causantes del autismo de los hijos:

- Algunos niños claramente autistas nacen en familias cuyos padres no se pueden encuadrar en el supuesto perfil de personalidad de "padres de autistas".
- Otros padres que sí tienen ese perfil supuestamente patógeno tienen casi invariablemente hijos normales y no autistas.
- Con muy pocas excepciones, los hermanos de autistas son normales.
- Los niños autistas tienen comportamiento inusuales "desde su nacimiento"
- Hay una incidencia constante de 3 o 4 niños por cada niña autista
- Prácticamente en todos los casos de gemelos monocigóticos que de los que se tiene constancia bibliográfica, el autismo afecta a ambos niños.

- En niños con daños cerebrales orgánicos constatados, pueden reproducirse parcialmente o totalmente los síntomas típicos del autismo.
- La sintomatología es específica y muy diferenciada.
- No existe una graduación continua de casos desde la normalidad al autismo profundo.

Los puntos 4 y 9 no se aceptan en la actualidad, quizás por la ampliación con el tiempo del espectro de definiciones o quizás porque la acumulación de datos y observaciones es más amplia en la actualidad.

Según Fuentes (2003); existe una controversia sobre las diferencias neurológicas entre los cerebros de los autistas y los del resto de la población. Sin embargo, se aprecian evidencias obtenidas con autopsias, scanners PET (Tomografía por Emisión de Positrones) y MRI (Resonancia Magnética) de que hay cambios celulares sutiles en los cerebros de autistas. La incidencia creciente de crisis epilépticas (20-30% desarrollan crisis en la adolescencia) también apunta a la existencia de diferencias neurológicas. Este mismo autor postula que, algunos autistas tienen carencia de sulfato o de un enzima que lo procesa llamado fenol-sulfotrasferasa-P. Esto implicaría que el individuo sería incapaz de eliminar los compuestos amino y fenoles después de ser utilizados. Su permanencia en el cuerpo podría causar efectos perniciosos, incluso en el cerebro, lo cual muestra una característica de la patología. Fuentes (2003) ha

realizado una revisión de la literatura científica sobre el autismo y sus aspectos genéticos, obteniendo los siguientes datos:

1. Los casos de autismo que son de origen genético por causa de una anomalía identificable, como es el Síndrome de Fragilidad X son pocos, constituyendo entre el 2.5% y el 5% de las personas con autismo. Aunque como se ve, esta razón no es muy frecuente como causa de autismo, el tema es sin embargo muy importante porque es la única anomalía genética vinculada al autismo en la que se puede detectar (una vez que haya aparecido en un niño determinado) si existen portadores sanos en la familia o si bien se trata de una mutación que ha ocurrido por azar. Si hay portadores -personas que transmiten la enfermedad aunque no la padecen-, se puede posteriormente hacer el análisis por amniocentesis en posteriores embarazos de las madres o hermanas e identificar antes del nacimiento la anomalía. Por todo ello, hacemos como rutina estos análisis de detección de X Frágil, en todos los casos de autismo y problemas importantes del desarrollo. El cariotipo convencional no detecta esta anomalía y hay que pedir un cariotipo especial (pobre en ácido fólico) o mucho mejor un estudio molecular del DNA, que es más fiable.

2. La Esclerosis tuberosa es otra enfermedad en la que el autismo aparece con mayor frecuencia de lo esperable para que sea una coincidencia casual. Así dicha enfermedad, también de origen genético, aparece del 3% al 9% de las personas con autismo, entre la cuarta parte y la mitad de las personas con Esclerosis Tuberosa tienen trastornos que se ubican dentro del espectro autístico. Cabe mencionar que la identificación de la enfermedad no tiene tanto valor preventivo en siguientes nacimientos, ya que en el 75% de los casos se

trata de mutaciones (esto es, que los padres no eran portadores) por lo que en los siguientes embarazos no habría riesgo añadido. El examen neurológico cuidadoso durante el diagnóstico orienta sobre la presencia de esta enfermedad.

3. En otro 5% de los casos de autismo aparecen otras anomalía cromosómicas diversas que hoy por hoy no se han agrupado formando Síndromes específicos.
4. La concordancia para el autismo en gemelos (esto es, la probabilidad de que uno lo tenga si el otro lo padece) oscila entre el 70% y el 90% si son gemelos idénticos, mientras que es del 0% si son mellizos (los mellizos tienen la misma similitud genética que cualquier otro hermano mayor o menor), aunque aparecen en estos mellizos cerca de un 10% de problemas de desarrollo que no tienen la suficiente entidad como para ser catalogados como autismo. Ante la pregunta de, por qué la concordancia es menor que entre hermanos no-mellizos, como luego veremos, la respuesta que se da es que no se han agrupado suficientes casos de mellizos como para que apareciera la frecuencia aumentada que aparece entre hermanos.
5. En los hermanos se estima que la cifra a considerar sería del 3% de concordancia para el autismo y otro 3% de lo que se podría considerar autismo atípico o parcial. En cada embarazo existiría un 6% versus un 94% de repetir o no el cuadro, en todos y cada uno de los siguientes embarazos.
6. La concordancia para los hermanos de lo que se ha llamado el fenotipo autístico es bastante mayor y se presenta en el 12% al 20% de los hermanos. Por fenotipo autístico se entiende la presencia conjunta de deficiente empatía o

contacto emocional, dificultades prácticas de comunicación e interés desproporcionado por algún tema no compartido con otros, sin que ellos causen los suficientes problemas de adaptación y aprendizaje como para merecer un diagnóstico. El fenotipo no se asocia con un aumento de epilepsia y/o retraso mental. El riesgo de que estos hermanos tengan posteriormente hijos o hijas con autismo es desconocido pero parece lógico que sea mayor que el de la población general. Un único estudio norteamericano al respecto identificó que el 50% de los hijos nacidos a 11 padres con diagnósticos retrospectivos de autismo de nivel alto -lo que ahora se llamaría Asperger- desarrollaron cuadros autísticos, por lo que las propias personas con autismo tendrían, al menos, ese riesgo si fueran a tener descendencia.

7. No sabemos hasta que punto las cifras mencionadas, son reales. Así se ha señalado que frecuentemente cuando aparece un hijo con una discapacidad los padres tienen una tendencia a tener menos hijos posteriormente y hasta que punto las cifras serían diferentes si las familias tuvieran el número de hijos que iban a tener, si no hubiera existido un problema. Tampoco podemos estimar la influencia de los diversos criterios diagnósticos en los que se han sustentado estos estudios a la hora de determinar estas cifras, pero sabemos, por ejemplo, que con los criterios DSM III R se diagnosticaban mas casos que con el DSM IV (esto es, los criterios eran más sensibles pero menos específicos), por lo que este factor podría tener su importancia.

De lo dicho hasta aquí, se infiere que hay familias que tendrán un riesgo mayor y otras un riesgo menor. Hoy por hoy, únicamente podemos identificar, a las familias portadoras de Fragilidad X. En el resto de los casos no podemos decir qué familias tienen un riesgo mayor al medio establecido estadísticamente y

cuales lo tienen menor, tanto para el autismo como para el fenotipo autístico. Presumiblemente los padres con características de autismo tienen un riesgo alto, al igual que los hermanos con fenotipo característico y las propias personas con autismo. No sabemos aún si el fenotipo autístico se produce por una menor carga de la predisposición genética o bien que, alternativamente, para que aparezca el autismo se requiere un mecanismo de doble impacto (el llamado en Inglés *two-hit mechanism*) por el que, para que se presente el autismo tiene que coincidir otros factores infecciosos, metabólicos, perinatales, etc. que se añadirían a la predisposición genética, que sería similar en una parte de los hermanos.

Las teorías empiristas han privilegiado el papel del ambiente como un factor determinante del desarrollo. Los psicólogos conductistas fueron los primeros ambientalistas radicales en los estudios de la conducta. Se basaron en las teorías del aprendizaje, de base asociacionista, para señalar que la mente era una tabla rasa, en blanco. La experiencia marcaba esta tabla, acumulando conocimientos y habilidades, a través de procesos como el condicionamiento, la imitación y la asociación de ideas; permitiendo adaptarnos a las exigencias del ambiente. Los más importantes ambientalistas han sido Pavlov, Skinner, investigadores teóricos del condicionamiento. Estos autores piensan, que las conductas lúdicas o de juego de todos los mamíferos jóvenes son ensayos realizados sin presión y que sirven para el fortalecimiento de pautas de acción como el correr, explorar y saltar, entre otras muchas. Siguiendo esta línea, la maduración, es el despliegue funcional de los factores hereditarios en interacción con el ambiente, y responde a programas biológicos prefijados, como los cambios en la sexualidad, que ocurren en la

pubertad. Cualquiera sea la opinión sobre el papel de los factores hereditarios, no se debe perder de vista que hay factores genéticos que son, de hecho, los factores causales del retardo mental, como en el síndrome de Down.

Las fuentes ambientalistas fundamentales para los empiristas son de tres tipos: ecológicas, sociales y culturales.

-Los factores ecológicos determinan el entorno energético material de carácter estimulante para el sujeto y configuran el entorno sensorial y motriz en el que se desenvuelve el niño. Por ejemplo, la idea de estimulación temprana deriva de la conciencia de que hay que enriquecer el entorno sensorial del niño.

-Los factores sociales están determinados por el papel de los grupos a los que pertenece el niño como espacios básicos de su experiencia: familia, escuela y vecindario.

-Los factores culturales determinan el lenguaje, nivel socioeconómico y cultural, costumbres, en los que se desarrolla el crecimiento.

Estos tres, son los entornos sociales más significativos para el desarrollo de los niños. La familia define su entorno más próximo y tiene una base biológica. Pero su papel va más allá de lo puramente biológico para extenderse a marcar roles, funciones y experiencias sociales, que pueden ser escasas, variables, pobres o ricas.

El modelo constructivista no niega ni al ambiente ni a los factores innatos, considerando que cada uno de ellos cumple un papel en el proceso de desarrollo. Factores que estarán determinados por la forma, riqueza y variedad de las interacciones de la persona con el entorno. El niño es el portador de una herencia, el mundo es el ambiente que presiona sobre el niño, quien a su vez actúa sobre él.

Esta interacción es decisiva. Piaget, ha sido la figura más importante del constructivismo. Desde la perspectiva constructivista, son cuatro las formas de interacción de la persona con su entorno o mejor dicho, con los mundos a los que está expuesto. Estas formas son: física, operatoria, interpersonal y lingüística. El desarrollo dependerá, prioritariamente, de estas cuatro modalidades de interacción.

Los teóricos (Piaget, Coll) que enfatizan en los aspectos simbólicos suponen que el mundo es conocible; existe una realidad objetiva "ahí afuera" y un individuo puede llegar a una comprensión relativamente completa de la misma. Esta comprensión puede ser más o menos precisa. Nuestras construcciones del conocimiento se pueden llenar con falsas concepciones acerca de cómo opera el mundo. Por ejemplo, los niños de menor edad en ocasiones construyen un procedimiento de sustracción que dice: "Sustraer el número más pequeño del número más alto, no importa qué número se encuentre en la parte superior".

Por otro lado, muchas de las perspectivas cognitivo-constructivistas sugieren que todo el conocimiento se construye y basa no sólo en el conocimiento previo, sino también en el contexto cultural y social. Los adeptos de la perspectiva constructivista no se interesan en las representaciones "fieles" y precisas del mundo, sino sólo en las construcciones útiles. No sólo se requiere tener factores hereditarios y ambientales favorables, se necesita también, y es lo más importante, interactuar con el mundo, ser activo en las relaciones con el mundo físico, el mundo de las ideas, el mundo de las personas y el mundo del lenguaje.

La psicología psicodinámica Freudiana tenía una teoría preparada para el autismo; donde sostiene que los padres trataban a sus hijos autistas sin el calor y el afecto que se considera normal entre padre e hijo; si falla cierta relación psicológica básica

entre padres e hijos, éstos últimos serán incapaces de evolucionar. La teoría Freudiana sobre el autismo permaneció vigente durante los años 50 y al principio de los años 60, correspondiéndose con un posicionamiento ambientalista.

En base a las teorías psicológicas que explicaban las causas del autismo en relación directa con el ambiente, algunos niños fueron apartados de sus padres y puestos en manos de otros cuidadores, para ver si se recuperaban. Cuando fue palpable la insuficiencia de este remedio para curarlos, se hicieron algunos intentos de sumergir a los niños en entornos de estado psicológico de los que habían carecido con sus padres. Estos tratamientos no lograron proclamarse exitosos, lo que hizo necesarias otras explicaciones (genéticas, neuropsicológicas, biológicas, todas en interacción con el ambiente)

La explicación de la teoría de la mente sobre el autismo resulta la citada con mayor frecuencia en la literatura científica actual. El autismo se define a nivel del comportamiento, en base a alteraciones en la socialización, la comunicación y la imaginación, que implican que el juego creativo es sustituido por intereses repetitivos estereotipados (DSM-III-R, APA 1987). Las teorías psicológicas del autismo tratan de explicar este conjunto de síntomas concurrentes en base a determinadas características cognitivas subyacentes, que a su vez son el resultado de las múltiples causas biológicas implicadas en el trastorno (Gillberg & Coleman, 1992). Al pensar sobre lo que es diferente en la mente de la persona con autismo, tratamos de establecer enlaces causales

entre los síntomas conductuales del autismo y los orígenes biológicos que se le suponen (Schopler & Mesibov).

Una explicación del autismo que en la actualidad es influyente fue la que empezó a mediados de la década de los ochenta, a partir de estudios realizados sobre el desarrollo de la comprensión social en los niños pequeños. Baron-Cohen, Leslie y Frith (1985) establecieron la hipótesis de que las personas con autismo no tienen una “teoría de la mente”, término un poco confuso utilizado por Premack (Premack & Woodruff, 1978) para expresar la capacidad de atribuir estados mentales independientes a uno mismo y a los demás con el fin de predecir y explicar los comportamientos. Esta hipótesis estaba parcialmente basada en el análisis de Leslie de las habilidades cognitivas subyacentes en los niños normales de 2 años para comprender el juego de ficción (Leslie, 1987, 1988) – junto con la observación de que los niños con autismo muestran alteraciones en la imaginación (Wulff, 1985). Esto condujo a la hipótesis de que el autismo podría constituir una alteración específica del mecanismo cognitivo necesario para representarse estados mentales, o “mentalizar”. Leslie ha sugerido que este mecanismo puede ser innato y específico, lo que haría posible el que esta función estuviera dañada en una persona con una inteligencia normal en otros aspectos.

La explicación del autismo a partir del déficit mentalista ha permitido una aproximación sistemática al comportamiento social y comunicativo, alterado o no, de las personas con autismo. La hipótesis de que las personas con autismo carecen de capacidad mentalista nos permite profundizar sobre el espectro de los comportamientos. Esta hipótesis ha incitado investigaciones, tanto a favor

como en contra de la teoría (revisado por Happé, 1994; Baron-Cohen, Tager-Fluscher & Cohen, 1993; Happé, 1994).

Desde otro lugar, el significado subjetivo en la transmisión intergeneracional, significaría una propuesta de interacción, basada en los estudios de la regulación afectiva del bebé por parte del adulto, incluida su reactividad neurovegetativa. Las interacciones tempranas moldean, modulan dimensiones que tienen un claro componente genético. Esto sucede también con las modalidades de apego para las cuales se ha evidenciado la importancia de componentes cerebrales innatos (Insel, 1997; Leckman y col., 2004).

En resumen, tanto la teoría de la mente como el significado subjetivo en la transmisión intergeneracional tienen por objeto concebir al autismo como un trastorno producido por la interacción entre genética y ambiente. A continuación se describen estos dos conceptos separadamente, a fin de articular su relación con el autismo.

CAPITULO 3

GENÉTICA

## GENÉTICA.

El autismo es un complejo trastorno cerebral que a menudo inhibe la habilidad de una persona para comunicarse, responder a su entorno o formar relaciones con otros. La mayoría de las personas con trastornos del espectro autista requieren supervisión y cuidado durante toda la vida, y las más severamente afectadas nunca serán capaces de hablar. El autismo es ampliamente considerado el más heredable de los trastornos neuropsiquiátricos, aunque las causas del autismo no son conocidas y no hay maneras de diagnosticar biológicamente el trastorno. Tampoco hay tratamientos médicos específicos para el autismo ni existe una manera de curarlo.

A partir de esta noción de heredabilidad del autismo se desprende su etiología genética. Se concibe a la Genética como una rama de la Biología que trata de la herencia y de su variación. La herencia se refiere a que la descendencia tiende a asemejarse a sus padres, basándonos en el hecho de que nuestro aspecto y función biológica, es decir, nuestro fenotipo, viene determinado en gran medida por nuestra constitución genética, es decir, nuestro genotipo. No obstante, hemos de tener en cuenta que la expresión de numerosos genes, y con ello, la manifestación de los fenotipos correspondientes, está condicionada por factores ambientales. Esta disciplina, la genética, abarca el estudio de las células, los individuos, sus descendientes, y las poblaciones en las que viven los organismos. Los genéticos investigan todas las formas de variación hereditaria así como las bases moleculares subyacentes de tales características. Así pues la Genética se ha dividido en tres grandes ramas: Genética clásica (también llamada genética mendeliana o de la transmisión), Genética molecular y Genética de poblaciones.

Esta ciencia define dos tipos de organismos, los eucariotas y los procariotas. Los organismos eucariotas se caracterizan por la presencia de un núcleo en el que se encuentra el material genético. En los procariotas, como las bacterias, el material genético se encuentra en un área no limitada, pero reconocible, de la célula denominada nucleoide. En los virus, el material genético está enfundado en una cubierta proteica denominada cabeza o cápsula viral. Tanto en eucariotas como en procariotas el DNA (ácido desoxirribonucleico) es la molécula que almacena la información genética. El RNA (ácido ribonucleico) constituye el material genético de algunos virus. Éstos son los dos tipos de ácidos nucleicos que se encuentran en los organismos.

Los cromosomas son las estructuras en las que están contenidos los genes, son visibles con un microscopio y están localizados en el núcleo de la célula. Prácticamente todos los cromosomas humanos contienen miles de genes individuales. Los genes son estructuras muy pequeñas situadas en el interior de todas las células del cuerpo, y contienen las instrucciones que le dicen a nuestro cuerpo cómo crecer y desarrollarse, fabricar proteínas necesarias, y determinar así las características propias del individuo, tales como el color de los ojos y el grupo sanguíneo. Se calcula que existen cerca de 35.000 genes en los seres humanos, cada uno de los cuales es una instrucción que dirige a las células del cuerpo para crecer y sobrevivir. Los genes existen en pares y están hechos de hebras de material genético llamado ácido desoxirribonucleico, o ADN (*DNA* en inglés). Los genes se disponen en filas como las perlas en un collar y forman así estructuras mayores llamadas cromosomas. Los trastornos genéticos ocurren cuando la instrucción codificada por un gen

particular es cambiada y el gen ya no puede realizar su función adecuadamente.

El nuevo énfasis en la genética está transformando la manera como nos aproximamos a la medicina. La definición del genoma humano nos dará la capacidad para identificar, tratar y eventualmente prevenir enfermedades en formas nunca antes imaginadas. En el transcurso de este siglo se podrán desarrollar tratamientos nuevos para distintas enfermedades que han azotado a la humanidad durante generaciones.

Los investigadores del *American Journal of Medical Genetic Part A* (MEGDH) 2004, han propuesto una nueva hipótesis sobre la etiología del autismo, sugiriendo un modelo mixto epigenético-genético y mixto de novo-heredado. El papel de la genética en el autismo se considera significativo ya que los estudios de gemelos han mostrado que los gemelos idénticos, que tienen el mismo ADN, tienen mayor probabilidad de compartir el diagnóstico que los gemelos fraternos (los cuales comparten sólo el 50% del ADN, como cualquier par de hermanos). Sin embargo, los expertos aún no han identificado los componentes genéticos específicos relacionados con el autismo, y muchos expertos creen que múltiples genes están implicados.

Otra investigación realizada en Princeton, New Jersey (2004) por La Alianza Nacional para la Investigación del Autismo (NAAR) lanzó el Proyecto Genoma del Autismo (*Autism Genome Project*), el mayor estudio para encontrar los genes asociados con el riesgo heredado de autismo.

El Proyecto Genoma del Autismo de NAAR es una investigación de participación pública y privada que incluye aproximadamente 50 instituciones

académicas y de investigación que en un esfuerzo cooperativo han hecho un fondo común con sus muestras de ADN. El plan está diseñado para permitir a los médicos diagnosticar el autismo biológicamente y para que los investigadores desarrollen tratamientos médicos universales y lleguen a una curación. En una primera fase participan el grupo NAAR y los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos. Consiste en dos estudios de barrido del genoma humano buscando genes de susceptibilidad para el autismo. Los barridos genómicos analizarán aproximadamente 6,000 muestras de ADN de 1,500 familias múltiple (dos niños con trastornos del espectro autista y sus padres) de Estados Unidos, Canadá y Europa. Esta gran muestra hace que el barrido genómico del Proyecto Genoma del Autismo sea aproximadamente tres veces mayor que los estudios previos del genoma en el autismo. Los investigadores aducen que comprender la causa es primordial para nuestra capacidad de diagnosticar el autismo biológicamente, para desarrollar tratamientos médicos que ayuden a los niños y a los adultos a manejar efectivamente el trastorno, y para encontrar una curación. Para la primera fase, NAAR ha realizado un contrato con la compañía Affymetrix, Inc., de Santa Clara, California, que fue pionera e inventó la tecnología de microchips de ADN y está suministrando hardware y equipo para el barrido genómico. El Instituto de Investigación en Traducción Genómica (*Translational Genomics Research Institute, TGen*), localizado en Phoenix, Arizona, es responsable de realizar el barrido.

La tecnología de microchips de ADN de Affymetrix GeneChip utiliza ADN sintetizado en un chip de vidrio para permitir a los científicos examinar el genoma a un nivel mucho más fino y generar resultados con mucha mayor

rapidez que con las tecnologías anteriores. Los científicos sospechan que el autismo es causado por muchos genes, y quizá también por factores ambientales. La investigación ha sido limitada, porque hasta ahora, no había tecnología que permitiera efectivamente analizar detalladamente el ADN de pacientes con autismo – el cual contiene más de 30,000 genes – para encontrar las mutaciones que tienen en común. Tradicionalmente, aislar las mutaciones que son comunes en una enfermedad es el primer paso para encontrar las causas genéticas.

La nueva tecnología GeneChip de Affymetrix combina la biotecnología con la tecnología de los chips, o semiconductores, de los computadores, para permitir a los investigadores escanear rápidamente el genoma completo de un individuo en busca de más de 10,000 mutaciones que ayudarán a los investigadores a aislar las causas genéticas del autismo.

El Proyecto Genoma del Autismo de NAAR ilustra cómo la colaboración entre diferentes equipos puede crear el poder estadístico necesario para trabajar en enfermedades complejas. Aporta renovada esperanza a los padres de niños con autismo, entusiasmados con la reciente convergencia de nuevas tecnologías y del esfuerzo unificado de la comunidad científica. Incluye un segundo barrido genómico basado en tecnología de microsatélites que será llevado a cabo por el Centro de Investigación de Enfermedades Heredadas (CIDR), una institución central de genotipaje afiliada al Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano y apoyada por los Institutos Nacionales de Salud. Una vez que esté completa la primera fase, los investigadores realizarán una cartografía fina de los intervalos cromosómicos identificados por ambos barridos genómicos, seguida de análisis adicionales de las mutaciones

genéticas con el propósito de llegar a la identificación de los genes de susceptibilidad.

Estudios recientes realizados en Estados Unidos por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades indican que la prevalencia de los trastornos del espectro autista ha aumentado significativamente, desde cerca de 4 en 10,000 a comienzos de los años 1990 hasta 1 en cada 166 nacimientos hoy. Algunos estudios sitúan la prevalencia a un nivel aún más alto.

Típicamente el autismo se diagnostica alrededor de los dos o tres años de edad y se considera un espectro de trastornos porque los síntomas y la severidad varían de individuo a individuo. Según una encuesta conducida por NAAR el año pasado, la mayoría de los estadounidenses creen que a la investigación del autismo se le debería dar una prioridad mucho mayor, y quieren que tanto el gobierno como el sector privado aumenten los fondos para la investigación a fin de desarrollar mejores métodos para diagnosticar y tratar el autismo y encontrar una curación para este trastorno.

Otro enfoque relacionado con el tema de la genética es el aportado por *American Institute of Biological Sciences* (2000) el mismo refiere que en el autismo, la probabilidad de que un hermano o hermana de un niño afectado también tenga la condición está entre un tres y un seis por ciento. Este número es lo suficientemente pequeño para que los doctores familiares no vean nunca suficientes casos de dos hermanos afectados en la misma familia como para poder sospechar una influencia genética. Sin embargo, esta incidencia es unas cien veces mayor que la tasa en que el autismo afecta a la gente no emparentada en la población. Complicando el problema de la rareza, otra

dificultad en detectar los orígenes genéticos del autismo está en la falta de árboles genealógicos. A diferencia de la gente que hereda la enfermedad de Huntington (una enfermedad genética que no se presenta hasta que la persona no haya alcanzado la edad reproductiva), las personas afectadas por el autismo se encuentran socialmente tan desajustadas que nunca se casan o tienen niños. Así, los investigadores no tienen las historias familiares extensas que han jugado un papel tan crítico en la identificación de los genes implicados en la fibrosis quística, el cáncer de pecho y otras enfermedades.

Sin embargo, los estudios con gemelos nos han dado evidencias poderosas sobre el papel de la genética en el autismo:

- Un estudio mostró que la probabilidad de que el gemelo idéntico de un niño autístico sea a su vez autístico, es del 82%. La tasa equivalente para gemelos fraternales es solo del 10%.<sup>2</sup>
- Los geneticistas del comportamiento, utilizando técnicas sofisticadas de análisis estadístico en numerosos estudios con gemelos, ahora creen que hasta el 90% del fenotipo comportamental del autismo está relacionado a genes heredados.
- Esta gran contribución genética parece ser la excepción en vez de la regla cuando se consideran comportamientos complejos. Esto es probable debido a que en el autismo, solo un número relativamente pequeño de genes parece estar involucrado (aunque ciertamente más de un gen), mientras que otros comportamientos parecen estar influenciados por muchos genes.

## CAPITULO 4

### AMBIENTE

## AMBIENTE

La palabra ambiente procede del latín *ambiens*, *-ambientis*, y ésta de *ambere*, "rodear", "estar a ambos lados". De acuerdo con esta propuesta, el ambiente es el sistema global constituido por elementos naturales y artificiales de naturaleza física, química, biológica, sociocultural y de sus interrelaciones, en permanente modificación por la acción humana o natural que rige o condiciona la existencia o desarrollo de la vida, capaces de causar efectos directos o indirectos, en un plazo corto o largo, sobre los seres vivos y las actividades humanas. Comprende el conjunto de valores naturales, sociales y culturales existentes en un lugar y un momento determinado, que influyen en la vida del hombre y en las generaciones venideras. Es decir, no se trata sólo del espacio en el que se desarrolla la vida sino que también abarca seres vivos, objetos, agua, suelo, aire y las relaciones entre ellos, así como elementos tan intangibles como la cultura.

En la Teoría general de sistemas, un ambiente es un complejo de factores externos que actúan sobre un sistema y determinan su curso y su forma de existencia. Un ambiente podría considerarse como un superconjunto, en el cual el sistema dado es un subconjunto. Un ambiente puede tener uno o más parámetros, físicos o de otra naturaleza. El ambiente de un sistema dado debe interactuar necesariamente con él.

La Teoría del Desarrollo Ecológico de Bronfenbrenner (1987). Define el concepto de ambiente desde un punto de vista holístico; de acuerdo a esta propuesta el ambiente, va más allá del medio físico para incorporar los procesos sociales y culturales que matizan y le dan un carácter peculiar a los

objetos del medio. El ambiente en esta concepción se considera como una estructura total, compuesta por el producto de la interrelación de cuatro subsistemas conocidos como el micro, el meso, el exo y el macro sistema. En estos subsistemas las personas interactúan y se desarrollan. El ambiente se considera como un conjunto de microsistemas (contextos) que están interconectados y en los cuales el individuo participa secuencial o simultáneamente. Así el ambiente puede ser representado como una unidad compuesta por círculos concéntricos donde el conjunto de microsistemas se denomina el meso sistema.

Cada contexto del micro sistema consta de cuatro niveles: los elementos físicos y materiales, las actividades propias de él, las relaciones interpersonales típicas del contexto y los roles que se desempeñan en él. Así un meso sistema es la interrelación entre dos o más microsistemas. El exo sistema corresponde a aquellos escenarios donde la persona no interactúa, pero los acontecimientos que allí ocurren le afectan sustancialmente. Es un conjunto de meso sistemas, que corresponde a una región o nación. Este a su vez se inserta dentro del macro sistema, que es nivel de la cultura y de las formas y contenidos de las normas socialmente compartidas.

Adoptar una perspectiva holística sobre el ambiente significa contemplar al hombre y su medio como estructurado en círculos concéntricos, donde los diferentes medios interactúan desde la envoltura cotidiana en la que el individuo tiene que ser y hacerse hasta la dimensión planetaria. Una perspectiva holística del ambiente, implica aceptar que no existe un medio ambiente natural independiente del hombre, ya que existe una estrecha interrelación entre las personas, la sociedad y el resto del medio ambiente. Así

ser humano y ambiente son indivisibles, debiéndose considerar el sistema social y el sistema natural como partes integrantes de un todo y no como miembros aislados de un conjunto. El hombre es así medio ambiente del hombre, porque los seres humanos viven rodeados por un entorno en el que se encuentran insertos, no sólo en un mundo de objetos, de seres inanimados, sino también de otros seres humanos. Esta concepción tiene que ver, en lo fundamental, con la dimensión psicosocial en los estudios ambientales, en el estudio de las relaciones ser humano-ambiente, la cual le ha prestado una atención preferencial a las cuestiones relacionadas con la conducta ambiental. Es interesante hacer notar que esta visión abandona la clásica interpretación factorial para entrar desde una visión antropocéntrica en un abordaje sistémico.

Tomando en cuenta lo definido por "ambiente", será necesario relevar sus relaciones con el autismo, tomando en cuenta los diferentes y variados factores que contribuyen a pensar al ambiente como teniendo parte en la configuración de este síndrome.

La evidencia derivada de muchos estudios sugiere que los factores hereditarios son en gran parte responsables de la ocurrencia de los trastornos relacionados con el autismo. Sin embargo, es igualmente claro que la genética no puede explicar por completo el desarrollo del autismo. La teoría que prevalece en la actualidad entre los investigadores en genética del autismo apoya la idea de herencia 'compleja'. Esto significa que múltiples factores genéticos probablemente están implicados, y pueden predisponer a un individuo a desarrollar el autismo. Esta teoría también incluye la influencia de los factores

ambientales. Además de tener la combinación justa de genes relacionados con el autismo, la exposición a ciertos factores ambientales (vacunas, sustancias tóxicas, por ej.) podría ser necesaria para que el autismo se desarrolle en algunos individuos. Por ejemplo, si una versión de un gen hace que un individuo sea susceptible a una sustancia química particular, la exposición a esa sustancia puede desencadenar el desarrollo del autismo. Al enfocarse en el estudio de factores genéticos y determinar sus mecanismos subyacentes, los investigadores podrán determinar con mayor exactitud los factores ambientales que participan en el autismo. (*Exploring Autism*, 2002)

Mientras que las causas del autismo no se conocen a fondo, los científicos sí conocen que el autismo no es causado por falta de los padres u otros factores sociales. Es un trastorno biológico que parece estar asociado con anomalías sutiles del desarrollo. De acuerdo a este posicionamiento, se deduce que a pesar de la evidencia de que la conducta de los padres no tiene incidencia sobre la enfermedad, no obstante algunos casos se han asociado con una rubéola contraída antes del nacimiento, con trastornos metabólicos hereditarios, encefalitis y meningitis. En ocasiones, el autismo se desarrolla en niños que parecen normales y que después sufren alguna regresión inexplicable. La incidencia entre los niños es el doble que entre las niñas. Se piensa que las vacunas de la niñez incluyendo la vacuna contra el sarampión/paperas/rubéola, no causan autismo. Algunos padres de niños con autismo sospechan que esta vacuna, administrada alrededor de los 15 meses de edad, contribuye al autismo porque los niños a veces comienzan a demostrar síntomas del autismo durante el tiempo en que fueron vacunados. Es probable que esta sea la edad que comúnmente comienzan a aparecer los

síntomas, aunque el niño no haya sido vacunado. Otra razón por la cual se sospecha que las vacunas de la niñez juegan un papel en el autismo es que, hasta recientemente, contenían un preservativo llamado “thimerosal” que contenía mercurio. Mientras que dosis altas de ciertas formas de mercurio pueden afectar el desarrollo cerebral, los estudios sugieren que “thimerosal” no lo contiene. En el 2001, un grupo de expertos del Instituto de Medicina concluyó que no existe evidencia concluyente que esta u otra vacuna aumenta el riesgo de desarrollar autismo. Un informe elaborado por el instituto estadounidense *Greater Boston Physician for Social Responsibility*\* y titulado “En la línea de fuego”, propone la temática de la influencia de las “Amenazas tóxicas para el desarrollo del niño”, advierte en sus primeros párrafos que “Se ha hecho evidente una epidemia de deficiencias en el neurodesarrollo, aprendizaje y comportamiento de los niños” en Estados Unidos. Desde el inicio del informe –traducido al español por la Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente–, Landrigan, director del Centro de Salud de Niños y Medio Ambiente de la Escuela de Medicina *Mount Sinai*, establece que “hace muy pocos años hemos comenzado a entender los potenciales efectos de los químicos ambientales sobre la salud y las pequeñas perturbaciones que alteran el desarrollo de los niños, incluyendo el desorden de déficit de atención-hiperactividad, autismo y enfermedades relacionadas al neurodesarrollo que afectan a millones de niños”. El doctor Landrigan comenta que en los últimos 20 años hubo una explosión de investigaciones neurobiológicas sobre atención, memoria y otras funciones cognitivas, lo que nos ha dado una mayor comprensión acerca de la especial vulnerabilidad del sistema nervioso en desarrollo al ambiente químico interno. Ahora es claro, gracias a estudios en

animales y en niños, que cambios sutiles en las concentraciones de sustancias químicas normales como las hormonas –así como la presencia de agentes tóxicos como el plomo, el mercurio o PCB (están incluidos dentro de los contaminantes orgánicos persistentes)- pueden producir cambios profundos y permanentes en el desarrollo del sistema nervioso. Estos cambios pueden llevar a un deterioro del rendimiento mental y a alteraciones del sistema reproductivo. Distintos factores influyen en la discapacidad en el desarrollo, el aprendizaje y el comportamiento. Generalmente estas influencias se dividen en dos grandes grupos: factores genéticos, determinados por la información hereditaria contenida en los cromosomas humanos, y factores ambientales que incluyen todos los factores no genéticos. Y que se pueden subdividir en varias categorías: químicas, físicas, infecciosas y sociales. Es ampliamente aceptado que las influencias de distintos campos interactúan de modos muy complejos, aunque por lo general las investigaciones se han concentrado en un campo por vez. Como resultado, aún se deben desarrollar una estructura y una metodología verdaderamente extensivas para examinar las interacciones reales de estas influencias. Hay ahora un nuevo escenario, afirma Landrigan, con base en hallazgos de laboratorios, investigaciones epidemiológicas y observaciones clínicas que sugiere que los químicos neurotóxicos presentes en el ambiente pueden tener un papel importante en las deficiencias del desarrollo mental. Reconociendo que en el tema de la definición de qué es una alteración del neurocomportamiento existen dudas y confusiones, a medida que avanza se van identificando algunas de las áreas de mayor confusión en este nuevo campo, se dibuja la lógica subyacente y surgen las líneas de evidencia. "En la línea de fuego" advierte desde el inicio que estas deficiencias son claramente el

resultado de complejas interacciones entre factores genéticos, ambientales y sociales que impactan en los niños durante períodos vulnerables del desarrollo. Se estima que alrededor de 12 millones de niños menores de 18 años en Estados Unidos sufren de una o más deficiencias de aprendizaje, desarrollo o comportamiento. Según estimaciones conservadoras, el desorden de déficit atencional-hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés) afecta a entre el 3 y el 6 por ciento de los niños en edad escolar, y evidencias recientes sugieren que la prevalencia de este desorden podría alcanzar al 17 por ciento. La cantidad de niños que toman el medicamento Ritalina, indicado para este desorden, se ha duplicado cada 4 o 7 años desde 1971 hasta alcanzar en la actualidad a 1,5 millones de niños. Tomando en cuenta sólo las deficiencias de aprendizaje, continúa el informe, puede estar afectado entre el 5 y el 10 por ciento de los niños que concurren a escuelas públicas, y agrega que en ese país, entre 1977 y 1994 la cantidad de niños incluidos en "programas de educación especial" se incrementó un 191 por ciento. De acuerdo con estudios recientes, entre 1987 y 1998 el registro de autismo en Estados Unidos aumentó un 210 por ciento y se señala que aproximadamente el 1 por ciento de la población infantil de Estados Unidos padece retraso mental.

Algunas de las sustancias que afectan el desarrollo del cerebro incluyen los metales (plomo, mercurio, cadmio y manganeso), la nicotina, los plaguicidas organofosforados y otros usados en hogares y escuelas además de en la agricultura, las dioxinas y PCB que se bioacumulan en la cadena alimentaria, y los solventes, incluyendo el etanol y otros usados en pinturas, pegamentos y soluciones para limpieza. Estos químicos, pueden ser directamente tóxicos

para las células o interferir el funcionamiento de las hormonas (disruptores endócrinos), los neurotransmisores u otros factores de crecimiento.

Se sostiene que aunque los factores genéticos son importantes, éstos no deben ser analizados de manera aislada, y se explica que ciertos genes pueden ser susceptibles o provocar mayor susceptibilidad individual a los 'desencadenantes' ambientales. La particular vulnerabilidad a una exposición puede ser el resultado de un gen o una múltiple interacción. El código genético para ciertas enzimas puede tener influencia en cómo los químicos son metabolizados o almacenados en el organismo; existen dos genes que incrementan la susceptibilidad a los plaguicidas organofosforados, uno de ellos se encuentra en el 4 por ciento de la población y resulta en niveles más bajos que el normal de acetilcolinesterasa, el otro se encuentra en entre el 30 y el 40 por ciento de la población y reduce una enzima que favorece la destrucción y el desecho orgánico de plaguicidas organofosforados, entre otros. Este informe también refiere que los neurotóxicos no son simplemente una amenaza potencial para los niños. En algunos casos los efectos adversos son registrados aun con exposiciones a niveles actualmente aceptados como seguros. Y explica que según estimaciones recientes, más de un millón de mujeres estadounidenses en edad reproductiva se alimentan con suficiente cantidad de pescado contaminado con mercurio como para poner en riesgo y dañar el desarrollo cerebral de sus hijos. Señala también que los niños alimentados con leche materna están expuestos a niveles de dioxinas que exceden la exposición de los adultos en más del 50 por ciento. En uno de sus puntos esenciales, el texto de los científicos subraya que; los neurotóxicos que aparentan tener efectos triviales en un individuo tienen profundos impactos

cuando se aplican en forma transversal a toda una población. Por ejemplo, una pérdida de cinco puntos en el coeficiente intelectual es bastante insignificante en una persona con un coeficiente promedio, pero esta disminución aplicada a la población estadounidense (260 millones de personas) incrementa la cantidad de discapacitados en más del 50 por ciento –de 6 a 9,4 millones– y disminuye el de supradotados en más del 50 por ciento: de 6 a 2,6 millones. Los altos niveles de contaminación, están provocados por una gran cantidad de sustancias químicas neurotóxicas liberada al ambiente cada año. De las 20 sustancias químicas más importantes denunciadas como abundantemente liberadas al ambiente, las tres cuartas partes son conocidas o sospechadas de ser neurotóxicas. Sólo la industria de Estados Unidos ha liberado más de 200 millones de kilos de estas sustancias al agua, el aire o la tierra. Si se enfocan los químicos incorporados a productos comerciales, la situación es aun peor: según estudios de 1977, la mitad de los químicos integrados a productos concretos en Massachusetts son conocidos o sospechados de ser neurotóxicos. En ese mismo estado, el uso de plomo en la industria aumentó en 77 por ciento entre 1990 y 1997. Cada año son aplicados en Estados Unidos casi 550 millones de kilos de plaguicidas. La contaminación de los ríos con mercurio es tan extendida y grave que 40 estados han efectuado una o más campañas aconsejando disminuir o eliminar el consumo de pescado de la dieta de las mujeres embarazadas o en edad reproductiva. La dispersión de estos químicos es global, si bien este informe proviene de Estados Unidos, los autores aclaran que esto representa una amenaza de escala mundial. En la actualidad, un millón de niños tienen más plomo en su sangre que el máximo admitido de diez microgramos por decilitro, aunque si se actualizara de acuerdo

con los resultados de estudios recientes, el umbral tóxico bajaría ampliamente, lo que daría como resultado la inclusión por encima del límite de tolerancia de millones de niños considerados ya perjudicados por el plomo. Las madres de aborígenes de la tribu inuit, en el Ártico, geográficamente alejadas de cualquier fuente de contaminación aparente, presentan en su leche materna uno de los niveles de PCB más altos de los hallados hasta ahora, como resultado de su dieta basada en grasa de mamíferos marinos, a su vez muy contaminados por los efectos acumulativos en la cadena trófica. Siguiendo esta línea se verifica que en la conformación de la patología se requiere de la presencia de determinada predisposición genética en su articulación con la contribución ambiental.

## CAPITULO 5

# INTERACCIÓN GENÉTICA-AMBIENTE

## INTERACCIÓN GENÉTICA-AMBIENTE

En conferencia pronunciada en un Congreso Internacional "Herencia y ambiente en psiquiatría del niño y del adolescente" en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Mayo 2004) Bleichmar menciona que pensado en el contexto de una interacción, los investigadores tratan de delimitar cuánto juegan el código genético por un lado y la influencia del ambiente, por el otro, en moldear el desarrollo del cerebro; esta es una de las cuestiones que ha polarizado a los científicos. Las posiciones han estado determinadas más por preferencias ideológicas que por sólidos datos que permitiesen estudiar la complejidad de la influencia de uno y otro de los factores. A lo largo de la última década del siglo XX, provocado tal vez por la excitación del proyecto del genoma humano pero, también, por los diseños de investigación con una sofisticación estadística cada vez mayor, la investigación evolutiva ha estado dominada por ideas provenientes de la genética cuantitativa de la conducta. Nos han llevado a un estado de la cuestión en el que se considera que más o menos todas las capacidades psicológicas relevantes, así como sus disfunciones, son innatas, y en las que se supone que la parentalidad apenas importa. Si bien es importante definir los límites de la influencia parental sobre el desarrollo del niño y relativizar radicalismos; asistimos a otro de los momentos en el que el péndulo entre natura y cultura corre el riesgo de oscilar demasiado hacia el punto de vista biológico.

Afortunadamente, esta reflexión que podría entenderse como un comentario más, pero sin fundamento, empieza a cobrar peso ya que la experimentación en animales comienza a demostrar la necesidad de contar con modelos

relacionales, interactivos, de causalidad en que los factores genéticos y ambientales aparecen operando en conjunción.

Las investigaciones actuales (anteriormente citadas en los distintos apartados) muestran al cerebro como operando de forma plástica y autoorganizada y estando menos constreñido por límites predeterminados de lo que se había pensado previamente. La información en el cerebro es representada y procesada por grupos de neuronas que mantienen una interconexión funcional basada más en las exigencias de la experiencia que en estrictos esquemas genéticamente determinados.

La comprensión de los fenómenos del desarrollo requiere conceptos relacionales o co-activos de la causalidad en oposición a causas únicas que operan en un supuesto aislamiento (Gottlieb & Tucker Halpern; 2002). El concepto llave es entender que lo que hace que el desarrollo suceda es la relación entre los dos componentes, y no los componentes en sí (persona-persona, organismo-organismo, organismo-ambiente, célula-célula, gen-gen. actividad-conducta motora). Cuando se habla de co-acción como el corazón de la causalidad evolutiva lo que se quiere enfatizar es que necesitamos especificar alguna relación entre al menos dos componentes del sistema del desarrollo.

En el nº 404 de la revista Nature de Abril de 2000 aparecen dos artículos en cuya presentación se señala: *"Sur y sus colegas proveen la evidencia más demostrativa existente hasta ahora sobre la exquisita sensibilidad a los estímulos externos del desarrollo cortical"* (Merzenich M., 2000, P. 820). Es decir, si la corteza cerebral de una determinada zona recibe estímulos de un

tipo dado, son estos estímulos los que ocasionan la organización y la funcionalidad que tendrá y no la predisposición genética. En otras palabras, es la naturaleza del estímulo externo el factor decisivo de cómo se terminará organizando una cierta zona cortical.

Hallazgos todos que apoyan la idea que es la co-acción de factores patógenos externos junto con configuraciones genéticas, lo que en última instancia da como resultado diferentes perfiles patológicos. Se subraya el punto que ni un genotipo particular ni un factor traumático externo están inevitablemente vinculados a un resultado patológico. Es la particular combinación de factores genéticos y ambientales y probablemente el factor temporal de la interacción que provoca resultados patológicos.

Los estudios sobre gemelos realizados en los Estados Unidos, Escandinavia, el Reino Unido y otros lugares se han tomado como punto de referencia y a partir de ellos se ha extendido la idea que los genes son más importantes que el entorno en casi todas las enfermedades psicológicas. Gemelos idénticos que habían sido criados por separado revelaron semejanzas llamativas en sus conductas, personalidad y formas de pensar (Reiss y col., 1995; Neubauer, 1996; Plomin y col., 1997; Reiss y col., 2000). Es bastante probable que pueda haberse exagerado la importancia de los padres para el desarrollo: los estudios sobre adopción, concretamente, muestran que mucha de esa influencia parental es ilusoria. Es también probable que las características de personalidad del niño que se han considerado como reacción a la conducta parental sean en muchos casos predisposiciones genéticas y que el rasgo de la personalidad y la forma de parentalidad -crítica, cálida o incluso abusadora- sean consecuencias de los mismos genes en los padres y en el niño. Del

mismo modo, los estudios sobre adopción sugieren que los niños con tendencias genéticas hacia la agresión provocarán una parentalidad más hostil y coercitiva (Gee y col., 1996).

De modo que, si bien los estudios sobre adopción y gemelos demuestran que el trastorno psicológico tiene raíces genéticas, los efectos genéticos son en su mayor parte indirectos más que directos. Incluso una carga genética alta para un riesgo ambiental no significa que el resultado asociado se transmita genéticamente de forma necesaria.

Los trabajos en la denominada interacción gen-ambiente en animales nos van ayudando a saber como funcionan los genes. Al menos parte de cada gen es un mecanismo de control para el proceso de transcripción, en otras palabras, determina si un gen se expresará o no en ciertos rasgos observables físicos o psíquicos. Las experiencias internas y externas, las hormonas, el estrés, el aprendizaje y la interacción social alteran la unión de los reguladores de transcripción (Kandel, 1998). De modo que la cuestión es saber cuáles de los aspectos del entorno influyen en estos mecanismos de control en los humanos. Los hijos de padres/madres esquizofrénicos que son adoptados lejos de ellos desarrollan la enfermedad si su familia adoptiva es disfuncional (Tienari y col., 1994). De modo que el riesgo genético puede hacerse realidad o no, dependiendo del entorno familiar.

El modo en que se experimenta al entorno actúa como filtro en la expresión del genotipo en el fenotipo, la traducción del potencial genético en personalidad y conducta. La expresión del gen (producción de efectos en rasgos físicos o psicológicos) continúa a lo largo de la vida y puede desencadenarse al final de

ésta, en la muerte. A un nivel molecular, las pruebas sugieren que los ambientes positivos y negativos pueden alterar la expresión del gen y, al menos en principio, pueden influir en muchos aspectos de la estructura y el funcionamiento del cerebro humano, el cuerpo de la mente (Elman y col., 1996).

Los estudios de la regulación afectiva del bebé por parte del adulto, incluida su reactividad neurovegetativa, no dejan lugar a dudas acerca de que las interacciones tempranas moldean, modulan dimensiones que tienen un claro componente genético. Esto sucede también con las modalidades de apego para las cuales se ha evidenciado la importancia de componentes cerebrales innatos (Insel, 1997; Leckman y col., 2004).

Según Robert Plomin, director del Centro para el Desarrollo de la Genética del Crecimiento y Salud de la Universidad de Pennsylvania, la investigación sobre herencia es la mejor prueba de la importancia del ambiente. Si la herencia es la responsable del 50 por ciento de la variabilidad en un rasgo, la otra mitad se debe atribuir a las influencias del ambiente.

La investigación actual muestra que las interacciones genes-ambiente pueden ser muy complejas. Como lo resumieran Plomin y su colega del mismo instituto Gerald McClearn: Los enfoques simples de los fenotipos complejos pueden llevar a conclusiones equívocas o erróneas. Particularmente inapropiadas son las preguntas formuladas en términos de 'lo uno o lo otro'. Pensar tal rasgo como fruto de los genes o del ambiente, conduciría a reduccionismos, este tipo de pensamiento fue promovido durante décadas por la controversia 'naturaleza

versus educación', que convenció a muchos académicos de que debían elegir una postura.

El autismo es consecuencia de alteraciones funcionales o estructurales del cerebro de la persona que lo padece, y está considerado como el más "genético" de los trastornos neuropsiquiátricos de la infancia. Se aprecia una presencia superior al azar de autismo, o de rasgos cercanos a los trastornos, en los familiares de las personas afectadas. La investigación actual sugiere que en el autismo se encuentran implicados más de 15 genes. En el estudio de las causas del Autismo se han desarrollado varias teorías, que tratan de explicar el origen del síndrome autista. Ninguna de ellas por sí sola lo ha logrado, en la actualidad se considera que su etiología es multifactorial. Entre las teorías que más aceptación han tenido están, las genéticas, las neurobiológicas y las psicológicas.

-Con relación a la etiología genética, inicialmente se consideró un mecanismo de transmisión autosómica recesiva (por análisis de segregación familiar, y por hallazgos concordantes en gemelos monocigóticos), pero actualmente se piensa que existen menos de 10 genes que actúan de manera multiplicativa, por lo que se habla entonces de Herencia Multiplicativa. También se ha señalado el llamado síndrome del cromosoma X frágil, es decir la falta de sustancia en el extremo distal del brazo largo del cromosoma, como causa del síndrome autista.

-Con relación a la etiología neurobiológica se habla de las anomalías en los neurotransmisores, específicamente de la serotonina que se encuentra aumentada en los niños con síndrome autista (hiperserotoninemia), que altera el funcionamiento cerebral. Otras investigaciones hablan de alteraciones en el

cerebelo, específicamente cambios en el número y tamaño de las neuronas de los núcleos cerebelosos, que sugiere un trastorno evolutivo en las relaciones sinápticas de estos núcleos. Estudios de neuroimágenes han evidenciado alteraciones en el volumen cerebral (disminuido), en la corteza cerebral y en el sistema límbico. También existen hallazgos inmunológicos que demuestran niveles de inmunoglobulinas alteradas, específicamente una inmunoglobulina A baja y una actividad deficiente del sistema del complemento.

-Las teorías psicológicas que se han empleado para explicar el problema son: la socioafectiva, originalmente planteada por Kanner y luego replanteada por Hobson en los años 80; la cognitiva de Lesli y Frieth y una tercera que es la cognitivo afectiva. La teoría socioafectiva de Hobson (1989), dice que los autistas carecen de componentes constitucionales para interactuar emocionalmente con otras personas, tales reacciones son necesarias para la configuración de un mundo propio y común con los demás. La carencia de experiencia social trae como consecuencia: falla en reconocer que los demás tienen sus propios pensamientos, sentimientos, y severa alteración en la capacidad de abstraer, sentir, pensar simbólicamente. La teoría cognitiva postula que las deficiencias cognitivas se deben a una alteración que se denomina metarepresentacional, que es la responsable de que los niños puedan desarrollar el juego simulado y que puedan atribuir estados mentales con contenido a otros. La teoría cognitivo-afectiva, plantea que las dificultades de comunicación y sociales, tienen origen en un déficit afectivo primario, que se halla estrechamente relacionado a un déficit cognitivo, esto explicaría según Mundy (1986), las dificultades en la apreciación de los estados mentales y emocionales de otras personas.

CAPITULO 6  
CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

De acuerdo a lo expuesto hasta aquí, podemos decir que, la genética del comportamiento se ha ocupado, sobre todo, de cuantificar las influencias relativas de la naturaleza y el ambiente sobre el desarrollo psicológico y los trastornos mentales. Se han utilizado preferentemente estudios sobre hermanos gemelos y familias con hijos adoptados para separar los efectos genéticos y los ambientales. Los resultados demostraron la importancia de la influencia tanto de la naturaleza como del ambiente. En general, sus efectos han resultado ser aproximadamente iguales, aunque los factores genéticos predominaron en algunos trastornos como el autismo o la esquizofrenia, siempre interactuando con factores ambientales que han favorecido el desarrollo de la patología. Actualmente ha quedado claro que considerar la naturaleza y el ambiente como fuerzas separadas e independientes es una engañosa simplificación. Los efectos dependen de cómo interactúan ambas, tanto en términos de correlaciones como en términos de interacción.

Las correlaciones tienen su origen en que los genes influyen sobre las diferencias individuales en la exposición a riesgos ambientales a través de tres mecanismos distintos:

-En primer lugar, los progenitores transmiten sus genes a su descendencia pero también proporcionan a sus hijos un entorno para que crezcan. La correlación entre influencias genéticas y ambientales refleja el hecho de que, en conjunto, los progenitores que transmiten genes implicados en un riesgo mayor de verse afectados por un trastorno mental, tienden también a proporcionar ambientes menos óptimos para el desarrollo de sus hijos.

-En segundo lugar, las personas seleccionan y configuran su entorno a través de su propio comportamiento. Así, por ejemplo, un niño con determinado talento influido genéticamente es probable que pase más tiempo dedicado a esas aficiones que otros niños. Consiguientemente, el desarrollo de su talento se habrá visto influido por esas ventajas ambientales tanto como por su bagaje genético. Los genes habrán desempeñado un papel fundamental en la configuración y selección de sus intereses, pero la influencia reflejará el encuentro entre naturaleza y ambiente, los análisis tradicionales atribuirían todos los efectos a la genética, pese al papel mediador desempeñado por el ambiente.

-En tercer lugar, la conducta genéticamente determinada de una persona afectará sus interacciones con otras. Por ejemplo, los individuos diagnosticados de autismo son más propensos que otros a manifestar conductas que provoquen hostilidad o rechazo, conduzcan a una falta de apoyo social, predispongan a la ruptura de relaciones, entre otros comportamientos. En todos estos efectos desempeñan un papel importante los riesgos ambientales. Una vez más, los genes son significativos a la hora de hacer que un individuo tenga una mayor o menor probabilidad de verse sometido a ambientes de riesgo, pero aunque generalmente se incluyen en las estimaciones de los efectos genéticos, los riesgos en general implican una mediación tanto genética como ambiental.

Estos hallazgos tienen aplicaciones tanto para la investigación genética como para la psicosocial. Para la genética, el mensaje es que parte del efecto genético se debe en realidad a su impacto indirecto sobre variaciones en la exposición a riesgos ambientales. Por tanto, implica tanto a la naturaleza como

al ambiente, y etiquetarlo como únicamente genético es erróneo. Para la investigación psicosocial el mensaje es paralelo: algunos de los efectos que parecen ser enteramente ambientales están, en realidad, mediados parcialmente por la genética,

De acuerdo con la línea de este trabajo de investigación las posiciones reduccionistas de la genética han procurado en ocasiones omitir la investigación psicosocial. Pero sería inapropiado, en primer lugar porque los hallazgos de la genética muestran que, por lo general, sólo una minoría de los presuntos efectos ambientales están mediados genéticamente, y, en segundo lugar, porque los análisis genéticos han confirmado que la mediación por riesgos ambientales existe. Por ejemplo, se ha podido demostrar que los factores ambientales explican las diferencias entre pares de gemelos monocigóticos (idénticos), que comparten todos sus genes.

Así se explica la correlación entre genes y ambiente. En contraste, la interacción entre genes y ambiente refleja un mecanismo bastante distinto. Un importante hallazgo en la investigación sobre riesgos ambientales es que los niños (y los adultos) varían enormemente en sus respuestas. Frente a un riesgo ambiental dado, por grave que sea, algunos individuos sufren enormemente mientras que otros evitan los efectos más adversos. Los factores genéticos desempeñan un papel fundamental en esa variación individual en la susceptibilidad o vulnerabilidad. La investigación en genética molecular, que estudia los efectos de los genes de susceptibilidad individual, ha confirmado que genes y ambiente trabajan juntos en relación con factores de riesgo diverso. Algunos trastornos son poco probables en ausencia de los genes que

aportan la susceptibilidad, pero también son poco probables cuando falta el factor ambiental de riesgo. Es la presencia de ambos lo que realmente importa.

Actualmente la existencia y abundancia de las correlaciones e interacciones entre genes y ambiente implican que cualquier evaluación de efectos necesita como mínimo ocuparse de la naturaleza, del ambiente y del efecto combinado de ambos. Los datos existentes resultan insuficientes para alcanzar una conclusión general sobre la influencia relativa de este efecto combinado, que probablemente varía para distintos rasgos o trastornos. Todavía necesitamos preguntarnos si hay efectos genéticos importantes que sean independientes de las adversidades ambientales y si, por otro lado, existen efectos ambientales sobre los individuos que no impliquen una susceptibilidad genética.

De acuerdo a lo investigado en relación al autismo, la importancia independiente de los efectos genéticos parece ser la que tiene mayor respaldo en las observaciones, en tanto que los efectos ambientales son generalmente más manifiestos en individuos genéticamente susceptibles

Por otra parte las influencias no genéticas no implican necesariamente efectos ambientales específicos. Esto se debe a que el desarrollo biológico no es determinista, sino probabilística, el programa genético derivado de la evolución especifica una pauta o plan general, pero no determina lo que hará cada neurona individual (o cualquier otro tipo de célula). El azar y las perturbaciones juegan un papel considerable. La investigación debe ir más allá de los procesos que operan en la célula; debe estudiar también los procesos relacionados con la forma en que los individuos interactúan con su entorno, y por tanto con las

vías indirectas por las que susceptibilidades genéticamente influenciadas conducen a conductas particulares.

Si bien la cuantificación de los efectos genéticos y ambientales se centra en las diferencias individuales, es necesario considerar también sus efectos sobre la frecuencia de un rasgo particular. Es a partir de esta conclusión que hemos pensado el trastorno autista.

## Referencias bibliográficas

- Alianza Nacional para la Investigación del Autismo NAAR- (2004) Proyecto Genoma del Autismo (Autism Genome Project), Princeton, New Jersey  
Recuperado de: [www.exploringautism.org/spanish/news/naar.htm](http://www.exploringautism.org/spanish/news/naar.htm) el día 08/06/06
- Bailey, J.M y Pillard, R.C. (1995) Genetic of human sexual orientation. *Annual Review of Sex Research*; 6, 126-150
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "Theory of mind"? *Cognition*, 21, 37-46.
- Bolton, E.; Macdonald, H.; Picles, A.; Rios, e.; Goode, S; Crowson, M.; Bailey A., y Rutter, M (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*; 35, 877-900
- Bowlby, J. (1978) *El vínculo afectivo*. Buenos Aires: Paidós
- Bowlby, J. (1979). *Vínculos afectivos: Formación, desarrollo y pérdida*. Ed. Morata. Madrid
- Bowlby, J. (1989) *Una base segura: Aplicaciones clínicas de una teoría del apego* Barcelona: Paidós; 1989.
- Bronfenbrenner, U. (1987) *"Ecología del desarrollo humano"* Buenos Aires. Paidós. Prólogo y Cap. 1 y 2..
- CIE 10, (1992) Clasificación de trastornos mentales Criterios de la OMS F84 Trastornos generalizados del desarrollo. F84.0 Autismo infantil.
- Cook E.H.J.; Courchesne R.Y.; Cox, N; Lord, C. y colaboradores (1998) Linkage-desequilibrium mapping of Autistic disorder, with 15 g 11-13 markers, *American Journal of Human Genetic*; 65, 077-108 de Ajuriaguerra, J. *"Manual de Psiquiatría infantil"*. Cuarta edición 1979. Barcelona: Masson, pp. 328, 542, 674.
- Díez-Cuervo, A. (1982): *Análisis neurológico del autismo: Heterogeneidad etiológica y subtipos*. Ponencia presentada en el V Congreso AETAPI, Cádiz, 6-9 de abril de 1988. Recuperado de [www.autismo.com/scripts/articulo/smuestra.idc](http://www.autismo.com/scripts/articulo/smuestra.idc) el 06/09/06
- Dio Bleichmar, E. (2000). Lo intrapsíquico y lo intersubjetivo: metodología de la psicoterapia de la relación padres-hijos/as desde el enfoque modular-transformacional. *Aperturas Psicoanalíticas*, nº 15. (Revista internacional por Internet: [www.aperturas.org](http://www.aperturas.org) )
- DSM-IV( 1995) *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* Barcelona: Masson.
- Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook, Jr EH, Dawson G, Gordon B, Gravel JS, Johnson CP, Kallen RJ, Levy SE, Minshew NJ, Ozonoff S, Prizant BM, Rapin I, Rogers SJ, Stone WL, Teplin SW, Tuchman RF, y

Volkmar FR. (2000). Practice parameter: screening and diagnosis of autism; Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society.

Recuperado de [www.nichd.nih.gov/publications/pubs/upload/Autismo](http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/upload/Autismo) el día 05/08/06

- Folstein, S. y Rutter, M. (1977) Infantile autism : A genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*; 18, 279-321
- Frontera Sancho, M. 1994 Trastornos profundos del desarrollo: el autismo. En Molina García, S. (comp.) *Bases psicopedagógicas de la educación especial*. Madrid: Marfil S. A.
- Fuentes, J.; I. Aizpurua; A. Illera; C. Nograro y C. Uquijo (1992) *Autismo y necesidades educativas especiales*. Cuadernos de integración social.
- García Coto, M. 1996 Autismo infantil. *I Congreso Argentino de Autismo (Conferencia)*. Río Cuarto, Argentina.
- Ge, X., Conger, R. D., Cadoret, R., Neiderhiser, J. & Yates, W. (1996). The develop-mental interface between nature and nurture: A mutual influence model of child antisocial behavior and parent behavior. *Dev. Psychol.*, 32:574-589. Recuperado de <http://www.aperturas.org/17dio.html> el 15/08/06
- Gillberg, C., Coleman, M., *The Biology of the Autistic Syndromes- 2<sup>nd</sup> Edition*. Mac Keith Press. 1992. Recuperado de [www.attem.com/libros\\_archivos/articulos/Autismo](http://www.attem.com/libros_archivos/articulos/Autismo) el 15/06/06
- Gottlieb, G. & Tucker Halpern, C. (2002). A relational view of causality in normal and abnormal development. *Development and Psychopatology*, 14, 421-435.
- Happé F, (1998) "Introducción al autismo" traducidos por María Núñez Bernardos, Alianza editorial, Madrid .Recuperado de [www.mindship.org/happe.htm](http://www.mindship.org/happe.htm) el día 03/09/06
- Hobson, P. (1995) *El autismo y el desarrollo de la mente*. Alianza, Madrid.
- Insel, T. R. (1997). A neurobiological basis of social attachment. *Am. J. Psychiatry*, 154, 726-735.
- Kandel, E. R. (1998). A new intellectual framework for psychiatry. *Amer. J. Psychiat.*, 155:457-469. Kanner, L. (1943) "Autistic disturbances of affective contact". *The Nervous Child*, 2, 217-250. Recuperado de [www.autismo.com/scripts/articulo/smuestra.idc](http://www.autismo.com/scripts/articulo/smuestra.idc) el 19/08/06
- Leckman, J., Feldman, R., Swain, J., Eicher, V., Thompson, N., Mayes, L. (2004). Primary parental preoccupation: circuits, genes, and the crucial role of the environment. *Journal of Neural Transmission*, 111, p. 753-771
- Lewis, V. (1991) *Desarrollo y déficit, ceguera, sordera, déficit motor, síndrome de Down, autismo*. Buenos Aires: Paidós, pp. 151-171.
- Lewontin R. (1984) *La diversidad humana*. Barcelona: Prensa Científica

- Lorenz K. (1979) *Etología comparada animal y humana*. Madrid: Siglo XXI
- Plomin R, DeFries JC, Fulker DW. (1998) *Nature and nurture during infancy and early childhood*. Cambridge: Cambridge University Press
- Rapin, I. (1994) Autismo: un síndrome de disfunción neurológica. En Fejerman, N.; H. Arroyo; M. Massaro y V. Ruggieri (comps.) *Autismo infantil y otros trastornos del desarrollo*. Paidós, Buenos Aires.
- Riviere, A. 1991 Educación del niño autista. En Mayor, J. (comp.) *Manual de educación especial*. Anaya, Madrid. Recuperado de [www.unrc.edu.ar/publicar/cde/art11.htm](http://www.unrc.edu.ar/publicar/cde/art11.htm) el 13/09/06
- Rutter M,(1997) director. De los hallazgos en la investigación a la práctica clínica. Córdoba: Fundación Castilla del Pino-Ediciones Científicas Juste
- Rutter M. (1997) Implications of Genetic Research for Child Psychiatry. *Can J Psychiatry*; 42, 569-76.
- Smalley, S.L; Asarnow, R. Y Spence, M.A. (1998) "Autism and Genetics; A decade of research", *Archives of General Psychiatry*; 45, 953-961
- Steffenburg,S; Gillebert,C. Hellgren I. ; Anderson L. (1989) " A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden ", *Journal of child Psychology and Psychiatry*,45, 405-416
- Schettler T; Stein J; Reich (PsyD); Valenti M. (2005)Con la contribución de Clean Water Fund, Estados Unidos. El informe "En la línea de fuego", que dio origen a este artículo, fue proporcionado por rapal Uruguay. Recuperado de [www.rel-uita.org/salud/ninios-linea-de-fuego.htm](http://www.rel-uita.org/salud/ninios-linea-de-fuego.htm) el 17/09/06
- Temple E., Deutsch G., Poldrack R., Miller S., Tallal P., Merzenich M., Gabriela J. Neural deficits in children with dyslexia ameliorated by behavioral remediation: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 4; 100(5): 2860-5 Recuperado de <http://www.pnas.org/cgi/content/full/100/5/2860> el 12/09/06
- Tinbergen N, Tinbergen EA(1985). *Niños autistas: Nuevas esperanzas de curación*. Madrid: Alianza
- Wing, L. (1981) *La educación del niño autista*. Paidós, Buenos Aires.
- Yunis, J. J.,(1977) *New Chromosomal syndromes*. Academic Press, Nueva York.