

CONCEPTUALIZACIÓN NEUROPSICBIOLÓGICA DEL ESPECTRO AUTISTA

Marianela Moreno de Ibarra

RESUMEN

En el presente artículo se procura sistematizar la información proveniente de 22 años de experiencia clínica y de investigación en el campo del autismo sobre una población detectada de más de 1400 familias, con al menos un miembro con la condición de autismo, incorporándose resultados de estudios a nivel internacional, especialmente en aquellos cuyas tecnologías de avanzada no han sido aún desarrolladas en Venezuela. Con una visión centrada en la persona se da una panorámica general de las características clínicas y neurobiológicas del Espectro Autista iniciándose con los aspectos epidemiológicos en cuanto a prevalencia e incidencia y cuadros asociados. Luego de dar una definición de la condición, se prosigue con la descripción de las características de la población con autismo a través de las cuales se puede inferir el compromiso de diversas estructuras del SNC presentándose, entonces, los hallazgos de los estudios por imágenes. Se exponen los hallazgos más consistentes de los estudios de Anatomía patológica, electrofisiológicos, bioquímicos, farmacológicos, genéticos e inmunológicos. Finalmente se busca una integración funcional de los diversos niveles explicativos abordados, integrándose en una concepción neuropsicobiológica de la condición de autismo, que puede servir de modelo para el estudio de otros cuadros clínicos y procesos cognitivos dentro del campo disciplinar de la Psicología.

Palabras Clave: autismo, Neuropsicobiología

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y NEUROPSICBIOLÓGICAS DEL ESPECTRO AUTISTA

a. Aspectos epidemiológicos:

i. Incidencia y prevalencia

La **condición de autismo** es más frecuente en varones que en hembras, se estima de 1 a 1.5 personas con autismo por cada 1.000 nacimientos pudiendo estar asociada o no con otras condiciones, siendo tres veces más frecuente que el Síndrome de Down (*Autism Society of America* [ASA], 1997). Negrón e Ibarra, (1993) en los primeros 1000 casos diagnosticados con trastorno del espectro autista en Venezuela, encontraron una relación 3:1 de varones con hembras y entre los principales **cuadros asociados** están: daño orgánico cerebral (especialmente Síndrome Epiléptico, Espasmos Infantiles), retardo mental (73%), deficiencias auditivas (6%), deficiencias visuales (3%) e hiperactividad (6%) y en menor frecuencia con cuadros de origen neurológico (Síndromes Neurocutáneos, Síndrome de Moebius, Cornelia Lange, Prader-Willis, Trastornos Motores como La Tourette, entre otros), metabólico (aminoacidopatías, fenilcetonuria), genético (X-Frágil, Síndrome de Down) y probablemente inmunológico concordando con lo encontrado por otros autores (Coleman, 1976; Schopler y Mesibov, 1987; Gillberg, 1989; ASA, 1993; Hodapp, Dykens y Masino, 1997; Gillberg y Coleman, 2000; Fombone, 2003).

ii. Factores de riesgo

Se han descrito diversos factores de riesgo pre, peri, postnatales e inclusive de preconcepción que aparecen con mayor frecuencia en la población con autismo, tales como: exposición a sustancias químicas, hipotiroidismo, rubéola y toxoplasmosis maternas, sangramiento intrauterino, edad gestacional menor a 35 semanas, trabajo de parto de más de 20 horas, enfermedades infecciosas de neonato como parotiditis y aquellas que especialmente deriven en encefalitis o meningitis, entre otros (Negrón, Ponce, Jovanovich y Cardoze, 1981; Gillberg y Gillberg, 1983; Coleman y Gillberg, 1985; Juul-Dam, Townsend y Courchesne, 2001; Larsson, Eaton, Meldgaard, Vestergaard, Vingaard, Agerbo, Schendel, Thorsen y Bo Mortensen, 2005). Estudios recientes revelan una posible participación del estrés materno durante estadios tempranos de la gestación sobre el desarrollo de estructuras del sistema nervioso como la amígdala del hipocampo y el cerebelo (Beverdorf, Manning, Hillier, Anderson, Nordgren, Walters, Nagaraja, Cooley, Gaelic y Bauman, 2005).

b. Criterios de diagnóstico

El diagnóstico de la condición de autismo y de los cuadros relacionados se ha ido sistematizando progresivamente. Las clasificaciones multiaxiales como el DSM-IV (*American Psychiatric Association [APA], 1994*) y la ICD 10 (*World Health Organization [WHO], 1993*) han servido para llegar a acuerdos en cuanto a los criterios de diagnóstico que se han considerado tanto en la práctica clínica diaria como en diversas investigaciones, sin embargo, la comorbilidad diagnóstica entre las categorías establecidas, los hallazgos y resultados, obtenidos justamente de esas investigaciones y práctica clínica, pareciera indicar que no se ha dicho la última palabra con respecto a los límites y la validez de las diferentes categorías diagnósticas propuestas, las cuales deberían sufrir modificaciones (Coleman, 1976; Coleman y Gillberg, 1985; Gillberg y Coleman, 2000; Volkmar, Lord, Bailey, Schultz y Klin, 2004; First, 2005).

Esta situación es conocida por el profesional que se enfrenta a la heterogeneidad de casos que atiende con diversos trastornos del desarrollo y en los cuales debe establecer un diagnóstico diferencial, especialmente en aquellos que podrían considerarse como limítrofes. De ahí que, progresivamente, la definición de autismo se haya ido ampliando hasta concebirse, hoy en día, como trastorno del espectro autista (TEA).

Si bien los criterios de diagnóstico de la DSM-IV y la ICD 10 constituyen instrumentos importantes para llegar al diagnóstico de la condición de autismo, no abordan el problema de manera comprehensiva y para poder llegar a un diagnóstico más preciso estos criterios deben ser revisados y ajustados como ha sido planteado por diversos autores (Eisenmajer, Prior, Leekam, Wing, Gould, Welham y Ong, 1996; Eisenmajer, Prior, Leekam, Wing, Ong, Gould y Welham, 1998; Belinchón y Olivar, 2003), en este sentido se recurrió a la consideración de la definición y características clínicas que se presentan a continuación.

c. Definición y características clínicas

Para superar las limitaciones antes planteadas y abordar las características que permiten llegar al diagnóstico de la condición de autismo con un abordaje centrado en la persona, se partió de la definición de Ibarra, Hernández y Torrealba (1997) la cual considera y amplía los criterios de diagnóstico de la DSM-IV y de la ICD10 en base a la experiencia y a las investigaciones realizadas con la población con autismo en Venezuela:

El autismo es una condición de origen neurológico y de aparición temprana (generalmente durante los tres primeros años) que puede estar asociado o no a otros cuadros. Las personas con autismo presentan como características, dentro de un continuo, desviaciones en la velocidad y secuencia del desarrollo,

desviaciones en la relación social, desviaciones en el lenguaje y la comunicación, además de problemas sensorio-perceptivos y cognitivos que ocasionan rutinas, estereotipias, resistencia al cambio e intereses restringidos, todo lo cual interfiere en su interacción con las otras personas y con el ambiente. (pág. 25)

Las personas con autismo presentan **desviaciones en la velocidad y secuencia del desarrollo** las cuales comprenden una desorganización en la coordinación de los principales ejes del desarrollo: motriz, socio-adaptativo y cognitivo, evidenciándose retrasos, detenciones y/o regresiones en el desarrollo de los mismos lo que se manifiesta en un desarrollo disfásico que los diferencia del educando con retardo mental cuyo desarrollo ocurre siguiendo las fases evolutivas previstas pero a un ritmo más lento. En el caso del niño con autismo es característico obtener en una escala de desarrollo resultados en los cuales el niño logra hacer cosas de niveles superiores mientras falla en conductas evolutivas de un nivel inferior.

Ibarra (1987, 1991a) realizó un estudio considerando la edad en la cual un grupo de 100 niños con autismo lograban alcanzar 32 pautas evolutivas normalmente consideradas en el análisis del desarrollo neuropsicomotor del niño. El curso del desarrollo de las mismas fue muy diferente según la pauta conductual considerada. Se encontró que aquellas conductas que reflejaban el desarrollo de la Motricidad Gruesa fueron las más conservadas dentro de lo que generalmente se espera para determinada edad, sin embargo, el cómo o la calidad de la respuesta adquirida hizo peculiar su adquisición en esta población. Se evidenció que el niño con autismo puede anticipar la adquisición de algunas pautas evolutivas tempranas del lenguaje o aún adquirir algunas competencias lingüísticas dentro de lo que se espera para su edad por lo cual esto no debe descartar el diagnóstico de la condición, encontrándose mayores dificultades en aquellas conductas que implican un uso más funcional del lenguaje. Ibarra plantea que se debe observar la presencia o no de características peculiares en esos primeros vestigios del lenguaje y en el interés o la forma de comunicarse ya que podrían ser indicios tempranos que permiten levantar la sospecha de la condición. Así mismo señala que, aunado a lo anterior, se puede inferir de los resultados obtenidos que si a los 2 meses no hay contacto ni seguimiento visual, falta de sonrisa social, una respuesta inconsistente a los sonidos y otras conductas que se describirán posteriormente el equipo interdisciplinario se debe estar alerta ante la posibilidad de que se desarrolle la condición de autismo. Se plantea que una comparación global del desarrollo neuropsicomotor de un grupo de niños con autismo permite tener algunos criterios para un diagnóstico temprano de la condición así como guías claras para la atención integral temprana. Es obligatoria una evaluación cuidadosa y particular del curso del desarrollo de cada niño de manera de lograr programas realmente individualizados y que respondan tanto a sus potencialidades, como a sus características y sus necesidades.

En otro estudio realizado por Ibarra (1991b) se evaluó longitudinalmente durante cuatro años el impacto de programas de atención sobre el curso del desarrollo neuropsicomotor del niño con autismo evaluado con el Perfil PsicoEducativo (Schopler y Reichler, 1979). Se encontró que al comparar las curvas de desarrollo de diversas áreas funcionales, éstas tienden a seguir cursos diferentes lo que es propio de la población con autismo y no se observa en otros cuadros relacionados por lo cual se concluyó que un análisis global del desarrollo no reflejaba la realidad de las peculiaridades evolutivas de los niños con autismo por lo que el curso del desarrollo de cada área debe ser evaluado para llegar a un diagnóstico más preciso.

Otro aspecto que se resalta en este estudio es que si se descuida algún área en un programa de atención no se logra una curva gradual de desarrollo funcional entre las diversas áreas ya que puede ocurrir o que no se mantenga lo aprendido, presentándose una regresión, o que no se evidencien progresos, acentuándose la disparidad entre las áreas. De manera que, para mantener un curso del desarrollo neuropsicomotor continuo y sostenido en la población infantil de niños con autismo, deben diseñarse programas de intervención que mantengan un buen equilibrio en las actividades planificadas para las diversas áreas evolutivas considerando además el desarrollo global y las peculiaridades idiosincrásicas de cada niño.

Aún cuando se considera que la mayoría de los diagnósticos de autismo son estables a partir de los dos años (Gillberg y Coleman, 2000; Volkmar y col., 2004), hay una serie de conductas que permiten ir levantando la sospecha de la presencia de esta condición, tales como los cambios evolutivos no lineales (Fecteau, Mottron, Berthiaume y Burack, 2003; Volkmar y col., 2004) y otros hitos conductuales descritos anteriormente.

En cuanto a las **desviaciones en la relación social** se deben considerar, partiendo de la tríada propuesta por Wing (1988), el reconocimiento social, la comunicación social y la imaginación y la comprensión social. Las personas con autismo no constituyen un grupo homogéneo en este aspecto ya que pueden moverse dentro de un continuo en cada uno de los componentes señalados. En el **reconocimiento social** las personas con autismo en condiciones más severas presentan aislamiento e indiferencia hacia las demás personas, evitando el contacto físico. Otros no realizan contacto social espontáneo pero admiten acercamientos y no se resisten al contacto físico y a la interacción, volviendo a su aislamiento cuando finaliza la actividad en la que fueron incluidos. Otros pueden mostrar un acercamiento social activo de forma peculiar e idiosincrática. En aquellas con mayor integridad cognitiva las alteraciones en el reconocimiento social son difíciles de detectar ya que son capaces de captar algunas reglas de interacción social. En la **comunicación social** están aquellas con ausencia de propósito comunicativo, otras en las que la expresión de necesidades constituye el

único nivel de comunicación, otras cuyo lenguaje está presente pero las verbalizaciones no forman parte de intercambio social y generalmente están fuera del contexto comunicativo hasta aquéllas que logran desarrollar lenguaje comunicativo pero sin una verdadera reciprocidad en la comunicación o con características peculiares como son la ecolalia (inmediata y/o tardía) y las perseveraciones en los sonidos, palabras, frases o temas. En relación a la **imaginación y la comprensión social** hay un grupo de personas con autismo que no juegan, otras tan sólo hacen una copia mecánica de las acciones de los juegos de otros niños sin comprensión real de los mismos, otras logran asumir roles pero en forma repetitiva y estereotipada sin variación ni empatía y aquellas con mayor integridad cognitiva pueden tener la capacidad de reconocer los pensamientos de otras personas pero no alcanzar el nivel de comprensión de metacogniciones (Wing, 1998; Frith, Happé y Siddons, 1994; Frith y Happé, 1994). Un estudio realizado por Warreyn, Roeyers y De Groote (2005) mostró que un grupo de niños con autismo iniciaban menos atención compartida con sus madres cuando estaban en una situación placentera y mostraron una tendencia a un juego menos simbólico y menos funcional. En el dominio de lo social-cognitivo existen investigaciones que apoyan la Teoría de la Mente la cual plantea que la disfunción social es el resultado de una alteración de los procesos que llevan a la adquisición de la capacidad de considerar los pensamientos (la mente) de las otras personas y los propios pensamientos, lo que se amplía posteriormente (Baron-Cohen, Leslie y Frith, 1985; Baron-Cohen, 1991, 1995; Baron-Cohen, Tager-Flusberg y Cohen, 2000).

En las desviaciones en la relación social se observan **diferencias substanciales** entre las personas con **autismo** y aquellas con **retardo mental**. Lo que caracteriza al autismo no es la pérdida del lenguaje o la falta de socialización sino la calidad y uso de la comunicación y de la interacción social especialmente en lo referente a la iniciación y la reciprocidad de la interacción. De manera que hay características que poseen las personas con autismo que además tienen retardo mental que no las presentan aquellas que tan sólo tienen retardo mental. El retardo mental en las personas con autismo actúa como una variable moderadora del desarrollo, es decir, atenúa el desarrollo disfásico y aplana los perfiles de desarrollo (Ibarra, Gru, Hernández y Rubín, 1999).

En las **desviaciones del lenguaje y la comunicación**, muy relacionadas con las desviaciones en la relación social, aun cuando muestran ciertas características que pueden ser comunes como las señaladas anteriormente en el curso del desarrollo neuropsicomotor, tampoco todas las personas con autismo, incluyendo los niños, conforman un grupo homogéneo (Wing, 1988). Algunos pueden presentar mutismo (selectivo o no), otros presentan ecolalia inmediata y/o tardía, evidenciándose falta de respuesta a las preguntas del interlocutor, reversión pronominal, comienzo inmaduro de la sintaxis, articulación inmadura, problemas con la prosodia del lenguaje, discurso incoherente (Rutter, 1978; Beitchman e Inglis, 1991). En cuanto al lenguaje compres-

vo pueden evidenciar capacidad para la memoria mecánica pero incapacidad simbólica y fracaso en el uso de términos abstractos, conceptos y razonamientos. Hay personas con autismo que pueden conservar los elementos sintácticos del lenguaje pero tener alterados los componentes semánticos y pragmáticos (Tager-Flusberg, 1985; Gillberg y Coleman, 2000). Cabe destacar que es un signo de alerta temprano cualquier tipo de regresión en el lenguaje aun cuando sea de la adquisición de pocas palabras (Shinnar, Rapin, Arnold, Tuchman, Shulman, Ballaban-Gil, Maw, Deuel y Volkmar, 2001).

En la comunicación no verbal se puede evidenciar que algunos se retrasan en el desarrollo de la misma o no usan los gestos en forma apropiada, otros presentan disociación de gestos y lenguaje y fracasan en la asignación de significado a los gestos (Wilbur, 1985). De ahí que, en personas con autismo y con deficiencias auditivas severas, el lenguaje gestual presente muchas dificultades.

Los **problemas senso perceptivos** van desde la hiposensibilidad a los estímulos sensoriales hasta la hipersensibilidad (Coleman y Gillberg, 1985; Wing, 1988). Hay mayor disfunción en el procesamiento auditivo que en el visual por lo cual en el procesamiento de una información análoga en estas dos modalidades pueden estar involucrados déficit neurofisiológicos diferentes (Courchesne, Lincoln, Kilman y Galambos, 1985; Courchesne, 1987; Ibarra, Peña y Lima, 1992). La mayoría de las personas con autismo son aprendices visuales ya que hay mayor integridad de esta modalidad sensorial. La modalidad auditiva es la que generalmente está más afectada donde se puede observar una respuesta inconsistente a los sonidos (parece sordo pero no es; a veces responde y/o se orienta a los sonidos y otras no), hipo o hipersensibilidad ante algunos sonidos y diferentes frecuencias tonales, lo que puede hacer que escuchen de manera distorsionada y procesen inadecuadamente la información sensorial. El niño que no responde a los estímulos maternos generalmente se trata de niños con autismo que son hiposensibles a los cuales hay que estimular de manera sistemática con un buen plan de intervención. El niño irritable que sólo se queda tranquilo al dejarlo aislado en su cunita podría ser hipersensible al cual habría que ir adaptando progresivamente a través de una desensibilización sistemática a los estímulos ambientales. Además la hipótesis de la coherencia central, que se ampliará posteriormente, plantea que las personas con autismo muestran tendencia a procesar todos los estímulos de manera fragmentada focalizándose en los detalles (Frith, 1989, 2003; Happé y Frith, 1996). Ya que la senso percepción está alterada, por ende, la información que tienen que procesar está siendo distorsionada afectando consecuentemente el desarrollo de las competencias cognitivas. Cabe destacar, por ejemplo, la percepción fragmentada que podrían tener de los sonidos del lenguaje lo que dificultaría su comprensión y aprendizaje. Si el lenguaje y el desarrollo cognitivo están afectados entonces, cabe esperar, que la atención a los aspectos relevantes del medio también se altere.

La **atención**, que es un pre-requisito del aprendizaje, se encuentra alterada en las personas con autismo en cuanto a los procesos de desarrollo evolutivo evidenciándose conductualmente, entre otros aspectos, una aparente “resistencia al aprendizaje” y una fijación en determinadas características particulares de los estímulos, algunas veces, poco relevantes. Entre otras cosas evidenciarían fallas en la flexibilidad atencional, les cuesta hacer giros atencionales entre una modalidad sensorial y otra. Las personas con autismo ante los **estímulos multidimensionales** que contienen señales auditivas, visuales y táctiles, a diferencia de los niños normales, se fijan típicamente en una de las tres formas de información, siendo incapaces de aprender de las otras formas. En el ambiente social natural pocas veces es factible aprender atendiendo a un solo estímulo a la vez. De manera que esta característica constituye un reto en el desarrollo de las estrategias pedagógicas apropiadas para los educandos con autismo. Hay autistas que utilizan más las modalidades sensoriales proximales (gusto, olfato y tacto) para conocer el mundo. También pueden ser hipo o hipersensibles al tacto lo que explica porqué algunos rechazan el contacto físico o pareciera no importarles el mismo. Esta característica puede explicar porqué algunos educandos con autismo no controlan esfínteres ya que o no reconocen las señales táctiles o les produce inclusive dolor (Ibarra, 1999a).

Por otra parte, las personas con autismo no están pasivamente desligados de los estímulos sino que evitan “activamente” el estímulo del mundo exterior, esta evitación activa es el resultado de trastornos subyacentes en la focalización de la atención y modulación de la respuesta a la estimulación en conjunción con el compromiso cognitivo involucrado lo que contribuye a las dificultades atencionales (Kootz, Marinelli y Cohen, 1982).

Las personas con autismo responden a la novedad con evitación impidiendo el desarrollo de un nuevo esquema cognitivo y una familiarización subsecuente a la situación novedosa y no responde con orientación, observación y exploración, desarrollando un menor funcionamiento conductual para evitar la estimulación novedosa comprometiéndose, por ejemplo, con **estereotipias estimulativas** que “abarrota” los receptores sensoriales en un ambiente cambiante. Estas estereotipias serían una respuesta que ellos pueden controlar ante un mundo cambiante que no pueden controlar y que los avasalla con estímulos que les son amenazantes bien sea porque no comprenden las demandas del medio, porque lo que se les exige está por encima de sus potencialidades o porque simplemente no procesan la nueva información o demanda. De manera que no responden al estímulo que podría ser sorpresivo y captador de la atención en personas normales. Los autistas parecen ser capaces de atender y orientarse pero su orientación atencional al mundo claramente es diferente. Tienen una capacidad limitada o selectiva para orientarse a la información novedosa y esto es crítico para el desarrollo cognitivo. De manera que no hay un marco de referencia adecuado

para la predicción de sus orientaciones atencionales. Los autistas tienen déficit en la orientación conceptual y atencional por lo que presentan marcadas dificultades para alterar sus ideas respecto al mundo. Ellos hacen que las representaciones cognitivas que una vez hicieron de fragmentos de información existan independientemente del contexto. Esto trae consecuencias negativas importantes tanto para la adquisición de nuevas conductas como para su relación tanto con las personas como con el ambiente general que los rodea (Kootz, Marinelli y Cohen, 1982; Courchesne y col., 1985; Courchesne, 1987; Ross, 1987; Ibarra, 1994; Kemner, Verbaten, Cuperus, Camfferman y Van-Engeland, 1994).

En relación con los **problemas cognitivos**, la población con autismo tampoco conforma un grupo homogéneo. A mayor integridad del Sistema Nervioso Central hay mayor flexibilidad del pensamiento y una disfunción en el mismo puede alterar los procesos de recepción, codificación, integración y, por ende, de interpretación de la experiencia lo que conduciría a disfunciones en el nivel conductual y afectaría la capacidad de aprendizaje del individuo y de construcción de su conocimiento. Las personas con autismo presentan características cognitivas, sociales y de comunicación diferentes a los educandos con retardo mental a pesar de su comorbilidad. En personas con autismo con o sin retardo mental asociado parece existir un **estilo cognitivo característico** inherente al cuadro de autismo que los diferencia claramente de otras entidades con las cuales pueden tener en común algunos aspectos. Las fortalezas se agrupan en las pruebas que son independientes de lo verbal, contextual y social y las deficiencias, a pesar de un alto nivel de funcionamiento, se concentran en aquellas que dependen de éstas. Este nivel de funcionamiento cognitivo dispar difiere cualitativamente de otros trastornos (Ibarra, Gru, Hernández y Rubín, 1999). Existen personas con autismo con mayor o menor integridad cognitiva que pueden presentar **dificultades específicas en el aprendizaje** o desarrollar un **talento específico** que se puede manifestar en una memoria prodigiosa, habilidades excepcionales para las matemáticas, en el área musical, pictórica, manual o en cualquier otra expresión de las artes o de los oficios. Las personas con autismo de mayor integridad cognitiva pueden presentar habilidades para la lectura y la aritmética y un ajuste social relativamente mejor que muchas otras personas con autismo. Aquellas con menor integridad cognitiva evidencian ninguna o pocas habilidades para la lectura o la aritmética y un ajuste social muy pobre (Rutter, 1978). La mayoría de los educandos con autismo, en especial los de condición más severa, tienen un repertorio limitado de respuestas, su propósito comunicativo está disminuido y pueden estar poco "conectados" con su ambiente.

Se ha planteado el autismo como una disfunción ejecutiva la cual se centra en la autoorganización de los elementos en el proceso de aprendizaje general considerando la atención, la inhibición de respuestas irrelevantes, reglas de abstracción y cómo se generan las metas que se mantienen en la mente durante la ejecución de las tareas. Se

caracteriza entonces aquí al proceso de aprendizaje en el autismo por la perseveración y la pobre auto-regulación lo que incluye las dificultades con los cambios, los problemas en la planificación y en la resolución de problemas (Pennington y Ozonoff, 1996; Ozonoff, 1999; Russell, 2000).

Dentro de lo particular, cada persona con autismo tiene además su estilo cognitivo propio el cual hay que tratar de identificar. En este sentido, hay personas con autismo que tienen buenas competencias verbales. Algunos tienen muy buena memoria, sin embargo, otros pueden tener una deficiencia en la memoria a corto plazo en la cual influye la atención. Otras presentan buena comprensión del lenguaje receptivo de palabras simples con habilidades expresivas deficientes. Las de mayor edad cronológica al mejorar su focalización de la atención entonces empiezan a mejorar las habilidades cuantitativas y de memoria (Fein, Waterhouse, Lucci y Snider, 1985; Lincoln, Courchesne, Kilman, Elmasian y Allen, 1988).

Si se asume que hay estilos cognitivos, entonces, el que las personas con autismo procesen la información de manera fraccionada podría convertirse en una fortaleza y no una limitación ya que se aproximarían a las tareas de forma analítica (Frith y Happé, 1994). Esto sería un estilo cognitivo particular el cual se puede aprovechar en su proceso de enseñanza-aprendizaje ya que sabiendo como se aproxima a la tarea entonces se sabría como presentársela para que la aprenda.

En relación con los **autistas de alto nivel de funcionamiento** su capacidad para comunicarse a través de palabras, símbolos y otros se encuentra en el rango normal o cerca de lo normal. Poseen un amplio vocabulario, muchas veces rebuscado, son capaces de comunicarse con cierto nivel de abstracción y comunicar emociones. Sin embargo, puede que no sigan el tópico de una conversación y ser reiterativos en el mismo. En este sentido, los autistas de alto nivel de funcionamiento muestran un lenguaje perseverativo, poco responsivo y dificultad para cambiar el tópico de la conversación (Rumsey, 1992). Presentan un tono de voz inapropiado y monótono. Comprensión literal de los aspectos semánticos del lenguaje. En la comunicación no verbal presentan dificultades en el uso e interpretación de gestos, expresiones fáciles, mirada peculiar, torpeza en el lenguaje corporal en general. Además presentan intereses limitados y rutinas repetitivas en sus actividades de la vida diaria. Todo lo cual afecta la interacción social (Gillberg, 1994). Se puede observar que estas características son prácticamente indiferenciables de aquellas del Síndrome de Asperger descrito en la DSM-IV. Aún no existe suficiente evidencia que sustente que ambos cuadros son entidades nosológicas diferentes (Schopler, 1998; Howlin, 2003; Rutter, 2005), de ahí que la autora considere indistintamente ambos términos, prefiriendo hacer referencia a este grupo como “autistas de alto nivel de funcionamiento” por su connotación más positiva hasta que

se llegue a encontrar mayor evidencia científica que muestre objetivamente, con las nuevas investigaciones en las neurociencias, que son cuadros diferentes.

Es característica en muchas de las personas con autismo la presencia de **rutinas y resistencia al cambio**, las cuales se explican debido a las dificultades que ellos tienen en el procesamiento de la información nueva. Su comportamiento demuestra poca espontaneidad, con una gran necesidad de rutinas y de igualdad (su conducta es frecuentemente perseverativa y repetitiva sin una comprensión de los significados o de las funciones). Lo rutinario al perder su carácter de novedad puede integrarse en los esquemas cognitivos del educando con autismo y le permite así apropiarse del conocimiento y del mundo. De manera que esas rutinas constituyen su **forma de apprehender** el medio externo y de comunicarse con él, por esto, se resisten al cambio y presentan dificultad para transferir los aprendizajes y generalizarlos a otros ambientes o contextos diferentes en los cuales lo adquirieron. Esta característica es muy importante en el establecimiento de las condiciones óptimas para que el proceso de enseñanza-aprendizaje de la persona con autismo se dé considerando sus diferencias y para su integración socio laboral. A la persona con autismo hay que **enseñarla a aprender**. Es evidente que esta otra característica lo distingue de otros cuadros con los cuales se puede asociar esta condición (Courchesne, Lincoln, Yeung-Courchesne, Elmasian y Grillón, 1989; Ibarra, 1992; Ibarra y Gru, 1992; Ibarra y col., 1999). De manera que se considera que al ser el criterio de diagnóstico establecido por la DSM-IV de las rutinas y resistencia al cambio una consecuencia de los problemas senso-perceptivos y cognitivos de la condición de autismo para establecer un diagnóstico preciso deben éstos ser considerados como un criterio principal y no complementario.

En el **comportamiento** de las personas con autismo, especialmente en niños y en condiciones más severas, se pueden presentar agresión, falta de respuesta a la disciplina, problemas de alimentación, pobres destrezas del juego, falta de iniciativa, problemas del sueño, rabietas y problemas con el control de esfínteres (Van Bourgondien, 1993). Además de las características anteriormente descritas hay otras que, aún cuando no son específicas de las personas con autismo, se presentan con mucha frecuencia y pueden perturbar la situación de aprendizaje como la hiperactividad, los altos niveles de ansiedad, la auto y heteroagresividad, alteraciones en el sueño, entre otras. Estas conductas específicas de las personas con autismo son vistas como signos externos de déficit subyacentes relacionados al autismo (Cox y Schopler, 1993; Mesibov, 1993; Van Bourgondien, 1993). Janzen (1996) señala que los problemas de conducta pueden resolverse generalmente cuando son comprendidos como respuestas lógicas y predecibles a la situación de la persona ya que la conducta: (1) es comunicación; (2) es una respuesta lógica al ambiente; (3) es un intento del cerebro para mantenerse estimulado o en equilibrio y (4) es una expresión externa de un estado interno. Si se encuentra qué desea comunicar la persona con autismo, qué pasó en el medio que

generó su conducta, cómo a través de esa conducta busca o estimularse o encontrar su equilibrio y qué de lo interno de la persona con autismo se está manifestando, será el comienzo para resolver esos problemas de conducta.

d. Marcadores psicológicos

Volkmar y col. (2004) plantean que la investigación psicológica ha ayudado a conceptualizar nuevos modelos de desarrollo del espectro de la condición de autismo y que se buscan **marcadores psicológicos** que puedan ser utilizados como endofenotipos en la investigación genética y como modelos heurísticos que guíen la investigación en neuroimágenes, proponiendo como tales los problemas en la teoría de la mente, la coherencia central y la función ejecutiva.

i. Teoría de la mente

Premack y Woodruff (1978), en base a algunos estudios en chimpancés, describieron una habilidad cognitiva rudimentaria de acceso o reconocimiento al estado mental de otros que llamaron *teoría de la mente*. Baron-Cohen, Leslie y Frith (1985) tomaron la definición de *teoría de la mente* según la cual los seres humanos somos capaces de atribuir estados mentales independientes a uno mismo y a los demás con el fin de explicar o predecir el comportamiento. La *teoría de la mente* fue concebida como "...un mecanismo cognitivo, innatamente determinado, que permite un tipo especial de representación: la representación de los estados mentales" (Frith, 2003, p. 67).

Frith (2003) señala que la *teoría de la mente* nos otorga la capacidad de establecer relaciones entre estados externos de hechos y estados mentales internos, sería la llamada capacidad de "mentalización". No podemos ver los estados mentales de las otras personas pero podemos atribuirlos en base a la interpretación de ciertas conductas. Hacemos inferencias sobre las causas y los efectos de la conducta como si no pudiéramos evitar hacerlas. Entretejemos información en base a supuestos sobre la conducta y la mente y sobre sus relaciones causales.

El desarrollo cognitivo normal implica que los niños adquieran una teoría de la mente sobre sus propios estados internos y los de los demás. Frith (2003) señala que:

De forma muy primitiva, hasta los recién nacidos poseen 'conocimientos' relacionados con conceptos como los de tiempo, espacio y causalidad....sobre personas y objetos...son capaces de formar *representaciones* de las personas, las cosas y los acontecimientos. Las representaciones llevan al mundo a la mente... (p.234)

Prosigue la autora señalando que desde su primer año el niño es capaz de elaborar representaciones acerca de las representaciones, es decir, meta-representaciones. Leslie (2000) se refiere a las meta-representaciones como una relación específica de cuatro elementos entre un agente y su actitud proposicional sobre una representación de algún aspecto del mundo. Frith señala que el mundo en el que vivimos es un mundo social, siendo el elemento humano el más importante de nuestro entorno y que damos sentido al comportamiento en forma de estados mentales. Sin una teoría de la mente, el mundo social sería un lugar terrible e impredecible lo cual ocurre en las personas con autismo. Se considera que las personas con autismo presentan una disfunción social como el resultado de una alteración de los procesos que llevan a la adquisición de la capacidad de considerar los pensamientos (la mente) de las otras personas y los propios pensamientos (Baron-Cohen, 1995; Tager-Flusberg y Cohen, 2000).

ii. Coherencia central

La teoría de la coherencia central plantea que los individuos con autismo tienen un estilo de procesamiento de información cualitativamente diferente con habilidades cognitivas disociadas reflejadas en un perfil cognitivo desigual con islotes de conocimiento y un procesamiento de información focalizado en los detalles y descontextualizado que conduce a conductas características de la condición de autismo (Frith, 1989; Happé, 1999; Shah y Frith, 1993). Sin embargo, estudios recientes sugieren que las personas con autismo pueden procesar la información globalmente cuando se les solicita pero procesan focalizados en detalles o localmente cuando no se les proporciona tal instrucción (Motttron, Belleville, y Menard, 1999; Rinehart, Bradshaw, Moss, Brereton, y Tonge, 2000). Por otro lado, los autores señalan que la mayoría de los estudios que han investigado esta teoría de una coherencia central débil en las personas con autismo centraron su atención en individuos con trastornos del espectro autista de alto nivel de funcionamiento (Jolliffe y Baron-Cohen, 1999; Rinehart et al., 2000) obviando aquellos con discapacidad intelectual.

Lang, Bruma, Sytema, Kraijer, y Minderaa (2004, en prensa) señalan que los individuos con autismo procesan la información focalizados en los detalles, es decir, tienen una aproximación analítica a las tareas. Evaluaron las destrezas de coherencia central de 43 adolescentes de escuelas con problemas severos de aprendizaje en dos tareas cognitivas que requerían de un procesamiento centrado en detalles para una ejecución global de la tarea rápida y precisa. Encontraron que el grupo con trastorno autista ejecutó mejor las tareas que el grupo control concluyendo que los adolescentes con discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista como comorbilidad tienen una coherencia central más débil que los controles apareados por edad y CI, toda vez que la debilidad de la coherencia central es variable dentro del propio espectro autista.

iii. Función ejecutiva

Definiendo las funciones ejecutivas como un conjunto de competencias cognitivas entre las cuales se encuentran: diseño de planes y programas, flexibilidad en el trabajo cognoscitivo y su organización, inhibición de respuestas, memoria de trabajo, metacogniciones, anticipación y establecimiento de metas, entre otras funciones, por lo descrito en los apartados anteriores se hace evidente una disfunción ejecutiva en las personas con autismo.

Robbins (1999) agrupa las principales teorías que asocian al autismo con tres ejes neurales fundamentales relacionados con las funciones ejecutivas y plantea que el control ejecutivo se realiza por medio de muchos sistemas distribuidos en el cerebro: (1) Lóbulo temporal y sistema límbico; (2) Córtex frontal y el estriado; y (3) Cerebelo y tallo cerebral. Sugiere una “integración horizontal” de todas estas hipótesis, es decir, integración de las características clínicas y psicológicas del autismo con las anomalías en estos sistemas y en la neuroquímica del cerebro.

La disfunción ejecutiva que se presenta en la población con autismo debe ser evaluada neuropsicológicamente no sólo a través de pruebas tales como el Test de Clasificación de Wisconsin, el Stroop o la Torre de Londres sino a través de diseños sofisticados de tareas múltiples en una forma muy controlada (Lezak, 1995; Rosselli, Ardila, Pineda y Lopera, 1997; Osonoff, 2001).

Considerando las características clínicas y cognitivas descritas pareciera que las personas con autismo han desarrollado, en el sentido vygostkyano, estrategias o una supraestructura psíquica para compensar sus deficiencias (Vygotsky, 1991) que debe ser considerada para la intervención cognitiva de esta población.

e. Estudios neurobiológicos

A continuación se darán algunos hallazgos entre los más consistentes encontrados en diferentes investigaciones con los métodos de exploración en los diversos niveles explicativos anteriormente señalados. Hay tres ejes neurales fundamentales que agrupan fundamentalmente parte de estos hallazgos: Lóbulo Temporal y Sistema Límbico; Córtex Frontal; y el Estriado y el Cerebelo y el Tallo Cerebral (Robbins, 1999).

i. Estudios por imágenes

Los estudios por imágenes aportan algunos elementos. En el estudio de Negrán e Ibarra (1994), anteriormente señalado, algunos hallazgos en Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) fueron: Dilatación ventricular más prominente hacia hemisferio izquierdo (1.10%), atrofia y/o agenesia del cuerpo calloso y/o del cerebelo (0.77%), otras atrofas cerebrales (1%).

Se han descrito alteraciones estructurales en el Cerebelo que, debido a su participación en las funciones cognitivas y de regulación conductual (lenguaje, aprendizaje-habitación, condicionamiento-adquisición y ejecución de operaciones cognitivas y motoras prácticas), se han vinculado con las características de las personas con autismo. En sus relaciones con el tallo cerebral y el tálamo tendrían un papel en el desarrollo y funcionamiento de sistemas de atención, modulación cortical y sensorial, regulación de la actividad autonómica, así como de la iniciación conductual y motora. Por otro lado, en sus conexiones con el Hipocampo, Septum y Área Amigdalohipocámpica se relacionaría con la memoria, conducta emocional y de motivación compleja. La alteración estaría primariamente en el cerebelo y se afectarían de forma secundaria las otras estructuras (Saitoh, Courchesne, Egaas, Lincoln, Schreibman, 1995; Piven, Bailey, Ranson y Arndt, 1998; Pierce y Courchesne, 2001). Es un área que requiere de mayor estudio.

En la Tomografía por Emisión Positrónica se ha encontrado, en niños con autismo, una hipoperfusión bitemporal en la corteza auditiva asociativa y la corteza multimodal adyacente, aunada a una desactivación de la región auditiva asociativa posterior izquierda, lo cual podría explicar las anormalidades sensoriales, las alteraciones del lenguaje y la comunicación en el autismo y la respuesta inadecuada a los sonidos (Boddaert, Berm, Poline, Chabanneg, Mouren-Simeoni, Barthelemy, Samson y Zilboviciw, 2001).

Se han encontrado alteraciones en la función de la corteza prefrontal asociada con las funciones ejecutivas, la teoría de la mente y la regulación de los procesos socioemocionales (Castelli, Happé, Frith y Frith, 2000; Happé, Ehlers, Fletcher, Frith, Johansson, Gillberg, Dolan, Frackowiak y Frith, 1996; Pierce, Muller, Ambrose, Allen y Courchesne, 2001).

En cuanto a la Espectroscopía se han encontrado alteraciones en la energía cerebral y el metabolismo fosfolipídico en la corteza prefrontal dorsal lo cual se ha correlacionado con déficits neuropsicológicos y del lenguaje observados (Pettegrew y Minshew, 1992; Minshew, Goldstein, Dombrowski, Panchalingan y Pettegrew, 1993). En la proporción de N-AcetilAspartato/Colina la proporción es mayor en niños con autismo comparados con niños con retardo mental, lo que sería un nuevo indicador para el diagnóstico diferencial. Se han encontrado niveles significativamente menores del NAA en la región hipocampoamigdalina derecha y en el hemisferio cerebeloso izquierdo que pudiera indicar una hipofunción o inmadurez neuronal (Otsuka, Harada, Mori, Hisaoka y Nishitani, 1999). Por otro lado, con espectroscopía de flujo se ha encontrado disminuido el flujo sanguíneo regional cerebral frontal así como en los lóbulos temporal y parietal izquierdo con alteraciones mayores hacia el hemisferio izquierdo (Mountz, Tolbert, Lill, Katholi y Liu, 1995).

Los avances a través de las Imágenes por Resonancia Magnética Funcional (fMRI) han permitido una definición y medida más precisa de las estructuras del sistema nervioso así como el estudio de la función cerebral sin exponer a las personas a los marcadores radioactivos por lo cual ha proliferado el uso de esta técnica de exploración. Con los paradigmas de activación desarrollados en el campo de las neurociencias cognitivas se están estudiando, en la población con autismo, los sistemas específicos de percepción, movimiento, atención y afectividad (Volkmar y col., 2004). Durante tareas que implican la percepción de expresiones faciales y de tareas de la Teoría de la Mente se ha encontrado hipoactivación de la amígdala (Baron-Cohen, Ring, Wheelwright, Bullmore y Brammer, 1999) y en el área facial fusiforme (FFA) (Dierks, Biiltet, Hubl, Lanfermann y Poustkaf, 2001). Entre los hallazgos más sobresalientes obtenidos con fMRI se encuentran anomalías en el tamaño global del cerebro relacionado con procesos específicos de crecimiento desviado, concordando con los hallazgos de alteraciones en el lóbulo temporal medial y del cerebelo encontrados por otras técnicas (Cody, Pelphrey y Piven, 2002).

Los estudios funcionales deben ser vistos como exploratorios debido a las muestras pequeñas y heterogéneas, amplios rangos de edad considerados y limitados datos normativos. Relacionando los estudios por imágenes con una evaluación neuropsicológica y neurofisiológica completa, que incluya potenciales evocados y mapeo cerebral, se tendrá una visión más clara de los sistemas funcionales y las áreas con mayor integridad y de aquellas más comprometidas, pudiendo diseñar estrategias de intervención específicas dentro de la heterogeneidad de la condición del espectro autista.

ii. Estudios anatomopatológicos

Bauman y Kemper (2005) señalan que se han encontrado hallazgos consistentes en el sistema límbico, cerebelo y oliva inferior. En el sistema límbico, el hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal se han encontrado células de tamaño pequeño e incremento en la densidad de la envoltura celular a todas las edades lo que sugiere un patrón consistente con detención evolutiva. En el hipocampo se han encontrado también menor número de células y neuronas CA4 más pequeñas y menores ramificaciones dendríticas en células CA4 y CA1, lo cual implica restricciones en la maduración. La falta de flexibilidad para una asociación multidimensional de los estímulos sensoriales, memoria y estados motivacionales podría en parte ser explicados por estas alteraciones hipocámpicas ya que esta estructura se ha implicado en esta función de procesamiento central (DeLong, 1992; Raymond, Bauman y Kemper, 1996).

En el cerebelo se ha encontrado un número menor de células de Purkinje y en la Oliva Inferior células pálidas y pequeñas que indican un proceso de cromatólisis temprano. Así mismo, en los núcleos propios del cerebelo (globoso, emboliforme y fastigado) también se han encontrado un número de menor de células y también con

menor tamaño en adultos, a diferencia de neuronas anormalmente agrandadas y abundantes en niños pequeños. Estos hallazgos combinados con los cambios en el peso y volumen cerebral reportados relacionados con la edad elevan la posibilidad de que la neuropatología del autismo pueda representar un proceso en desarrollo (Bauman y Kemper, 1985; 2005).

En relación al sistema límbico, de importancia en la emoción, se ha encontrado menor densidad, tamaño celular y arborización dendrítica en el hipocampo, la amígdala, el septum, circunvolución del cíngulo y cuerpos mamilares (Barman y Kemper, 2005). Específicamente hay interés en los hallazgos de la amígdala, por su rol en los procesos perceptuales y cognitivos.

Los hallazgos anteriores se correlacionan con los estudios por imágenes y con las alteraciones cognitivas, sensoriales, autonómicas y motoras descritas.

iii. Estudios electrofisiológicos

En los registros electroencefalográficos, en general, no se ha encontrado un patrón único sino que en algunos casos se observa inmadurez de los ritmos cerebrales y las alteraciones se correlacionan con el cuadro asociado, pudiendo presentarse anomalías paroxística focales o multifocales. Entre un 30 a un 50% de la población con autismo presenta anomalías electroencefalográficas por lo cual se recomienda que el electroencefalograma (EEG) forme parte de las evaluaciones de rutina (Gabis, Pomeroy y Andriola, 2005). Se ha encontrado una falta de lateralización cerebral. Kawasaki, Yokota, Shinomiya, Shimizu y Shin-ichi (1997) encontraron un Patrón Paroxístico Frontal que han señalado como característico de los autistas relacionándolo con el hecho de que la epilepsia, que se desarrolla en la mayoría de las personas con autismo en la adolescencia, es de origen frontal. Este hallazgo lo correlacionan con la conducta estereotipada y la violencia súbita observada algunas veces en estas personas como el resultado de la activación de un foco epiléptico en esta región cerebral, sin embargo, esto requiere de un mayor estudio.

Los estudios con Potenciales Evocados de Latencia Corta no reflejan alteraciones, salvo en aquellos casos asociados con hipoacusia. Los Potenciales Evocados de Latencia Media han sido poco estudiados. Comparando estos potenciales entre sujetos autistas y normales se ha encontrado que el componente Pa es igual para ambos grupos, pero en los autistas el componente P1 es significativamente menor en los rangos bajos de estimulación manteniéndose igual al incrementar la estimulación a diferencia de las personas normales. Esto se ha relacionado con una alteración de los componentes colinérgicos del sistema reticular activador ascendente y de las células talámicas post-sinápticas.

En estudios con Potenciales Evocados Cognitivos o Relacionados a Eventos (PRE) se ha encontrado un patrón de lateralización atípico de la actividad. La P3 muestra un procesamiento de información característico y propio, y conjuntamente con las alteraciones de otros componentes positivos se plantea un déficit en la inhibición selectiva y los mecanismos de atención selectiva. Ibarra, Peña y Gómez (1992) estudiaron el componente P300 comparando una muestra de niños con autismo, normales y niños con retardo mental. Se observó un déficit selectivo en el procesamiento de la información según la relevancia o exigencia de la tarea en sujetos autistas y retardados, pero con características propias y diferenciales a cada uno de estos cuadros. Los autistas presentaron mayores problemas para procesar la información omitida, realizaron un procesamiento más rápido pero la menor amplitud y área en estas condiciones reflejan una cantidad menor de procesamiento y un procesamiento de la información contextual que no es igual a la de los otros dos grupos. También se podría interpretar como un problema de almacenamiento de la información (Novick, Kurtzberg y Vaughan, 1979; Courchesne, 1987) o un trastorno atencional donde hay dificultades para mantener la atención sobre un hecho no tangible (memoria auditiva inmediata). El apego a lo concreto observado en los autistas estudiados les dificulta clasificar como relevante la información omitida una vez que previamente han clasificado como relevante estímulos presentes, mostrando así problemas en la reorganización del contexto y fallas en su atención selectiva. Generan un modelo inalterable sobre el evento focal realizando comparaciones mecánicas y fijas acerca de lo que ocurre en el ambiente, lo que se relaciona con lo expuesto sobre la teoría de la coherencia central. Los sujetos autistas estudiados evidenciaron un procesamiento de información peculiar y característico que no presentaron los sujetos normales ni los sujetos con retardo representado por los valores negativos (ondas en espejo en relación a los sujetos normales) en amplitud y área. Se refleja el uso de estrategias cognitivas diferentes para actualizar la información nueva dentro de sus esquemas informativos existentes en el hecho de que solamente ellos presentaron valores negativos en amplitud y áreas en cuatro (4) de las siete (7) condiciones experimentales lo que concuerda con lo encontrado por otros autores (Courchesne, 1987; Courchesne, Lincoln, Yeung-Courchesne, Elmasian y Grillón, 1989). Estas estrategias son inherentes a la condición de autismo, independientes del nivel intelectual y no atribuibles a un posible retardo en los autistas ya que los retardados no presentaron ondas negativas y en el grupo de los autistas las presentaron los sujetos con retardo asociado y sin él. Este procesamiento diferencial de los sujetos con autismo estaría altamente ligado a la atención y almacenamiento de la información y podría afectar el aprendizaje, de ahí que tiene que ser tomado en cuenta al diseñar estrategias de intervención.

iv. Estudios bioquímicos

En relación a los neurotransmisores el hallazgo más replicado y consistente ha sido el aumento de los niveles de serotonina (5-HT) periférica hallado alrededor de un

tercio de los niños con autismo (Naffah, Rosenberg, Fernandes, Draque, Sivestrini, Calderazzo y Cavalheiro, 1994; Volkmar y col. 2004); así como, hiperserotoninemia vinculada con disminución de la densidad de los receptores 5-HT₂ en los sitios de unión o con una mayor recaptación de serotonina (Cook, Arora, Abderson, Berry, Yan, Yeoh, Sklena, Chark y Leventhal (1994). El grupo de investigación de Chugani ha encontrado alteraciones unilaterales en la síntesis de la serotonina con una especialización funcional atípica en la vía dentotálamo-cortical en varones autistas la cual además no sigue los patrones evolutivos esperados en cuanto a la capacidad de síntesis de este neurotransmisor. Este hallazgo se ha relacionado con los problemas del lenguaje e integración sensorial descritos en el autismo (Chugani, Muzic, Rothermel, Behen, Chakraborty, Mangner, Da Silva y Chugani, 1997; Muller, Chugani, Behen, Rothermel, Muzic, Chakraborty y Chugani, 1998; Chugani, Muzic, Behen, Rothermel, Janisse, Lee, y Chugani, 1999). Por su parte, Whitaker-Azmitia (2001) señala que la 5-HT juega un rol en el desarrollo del cerebro previo al momento de asumir su función como neurotransmisor en el cerebro maduro; regula tanto el desarrollo de las neuronas serotoninérgicas (autorregulación del desarrollo) como el desarrollo de los tejidos diana. En este sentido, Anderson (2002) considera que, por su rica inervación serotoninérgica, este rol en el neurodesarrollo es especialmente importante en las áreas límbicas críticas para la expresión emocional y la conducta social, aún cuando la 5-HT está implicada en un amplio rango de conductas que están afectadas en el autismo. En este sentido, cabe destacar que Belmonte, Allen, Beckel-Mitchener, Boulanger, Harper y Webb (2004) plantean un probable desarrollo anormal de la conectividad cerebral en el autismo.

Con respecto a las catecolaminas, en diversos estudios se han encontrado niveles altos de dopamina, ácido homovanílico y de la DOPAC (3-4 dihidroxifenilacético) y disminución de la dopamino-beta-hidroxilasa (Negrón e Ibarra, 1986). Un estudio señala que se encontraron modificaciones significativas de los metabolitos de las catecolaminas relacionados con los genes de los receptores dopaminérgicos en el Cromosoma 11 (Martineau, Herault, Petit, Guerin, Hameury, Perrot, Mallet, Sauvage, Lelord y Muh, 1994).

Ibarra y Negrón (1986) han sostenido que, al menos para algunos sub-grupos clínicos, una disfunción de los opioides endógenos podría estar modulando muchas de las características que se observan en las personas con autismo, tales como: los trastornos de la sensibilidad al dolor, la reducción de la conducta exploratoria, desarrollo del lenguaje, del propósito comunicativo y el aislamiento, las estereotipias y/o algunos trastornos motores y la respuesta inadecuada al estímulo novedoso. Se han basado en el rol de los opioides endógenos en la función extrapiramidal, percepción del dolor, regulación de la función hipotalámica-hipofisaria, integración de funciones hipotalámicas, límbicas y de tallo cerebral y en el control de funciones superiores tales como

la atención y la emoción. Han considerado también que el sistema beta-endorfínico medial-basal-hipotalámico actúa sobre el aprendizaje, la memoria y la regulación conductual y que se ha relacionado la novedad inherente a cada aprendizaje con cambios en los niveles de beta-endorfinas. Uno de los primeros estudios realizados sobre las endorfinas evidenció un incremento de la Fracción II en LCR relacionado con mayor sintomatología en autistas autoagresivos, más recientemente se encontraron niveles plasmáticos de B-Endorfina correlacionados con la alta severidad de las estereotipias (Gillberg, Terenius y Lonnerholm, 1985); sin embargo, algunos estudios posteriores sobre niveles de B-Endorfina en LCR no han mostrado incremento, planteándose que no existe relación entre un disfunción en este sistema químico y el autismo (Nagamitsu, Matsuishi, Kisa, Komori, Miyazaki, Hashimoto, Yamashita, Ohtaki y Kato, 1997) a pesar de lo cual existen estudios con antagonistas opioides, como se describirá más adelante, en los cuales un 30% de los sujetos estudiados han respondido farmacológica y conductualmente.

Cabe destacar que las vías de neurotransmisión y de neuromodulación son interdependientes y que una alteración primaria en alguna de ellas podría ocasionar alteraciones secundarias en las otras. Otro elemento importante a considerar en estos estudios es la caracterización de la muestra a estudiar ya que estudios aparentemente contradictorios se pueden estar refiriendo a sub-grupos clínicos diferentes dentro del propio autismo que es una condición heterogénea y compleja.

Examinando las bases moleculares de niños con autismo y con retardo mental comparados con sujetos normales, se encontró una mutación en un sitio específico de la AdenilSuccinato Sintetasa no observada en los sujetos normales, sustitución que produce inestabilidad estructural de la enzima disminuyéndola en los linfocitos, afectando, por ende, la respuesta inmunológica y jugando un papel importante en la etiopatogenia del autismo (Stone, Aimi, Barshop, Jaeken, Van-den-Berghe, Zalkin y Dixon, 1993).

Por otro lado, Lekman, Skjeldal, Sponheim, Svennerholm (1997) encontraron un incremento de los cuatro principales gangliósidos cerebrales, GM1, GD1a, GD1b y GT1b, marcadores bioquímicos de las membranas neuronales en el líquido cefalorraquídeo lo cual sugiere un incremento de la actividad sináptica en el cerebro de las personas con autismo.

v. Estudios farmacológicos

Moreno e Ibarra (1999) plantean que, desde el punto de vista farmacológico, generalmente el tratamiento ha sido sintomático a fin de controlar convulsiones, crisis de ansiedad o de pánico, alteraciones del sueño, conductas compulsivas, entre otras características conductuales. Considerando las alteraciones neuroquímicas se han

utilizado básicamente antagonistas dopaminérgicos como el haloperidol, antagonistas serotoninérgicos como la fenfloramina, antagonistas opioides como la naltrexona y más recientemente la risperidona.

Ibarra, García, Parra y Negrón (1994) iniciaron en Venezuela estudios para evaluar el efecto conductual de la naltrexona en personas con autismo, que fueron completados en su análisis por Moreno e Ibarra (1999). En un diseño intrasujeto antes-después y utilizando *The Children's Psychiatric Rating Scale*, *Clinical Global Impressions*, *Abnormal Involuntary Movement Scale*, *Inpatient Global Rating Scale* y *Child Behavior Rating Scale* (National Institute of Mental Health [NIMH], 1985) encontraron diferencias significativas con una "t" para grupos correlacionados ($\alpha= 0.05$) en la dirección predicha en todas las conductas evaluadas. Disminuyeron las inapropiadas y se incrementaron las adaptativas. El efecto fue mayor en los problemas de atención, resistencia al aprendizaje (menor negativismo y mayor tiempo en la tarea), aislamiento y autoagresión con disminución notable en la hiperactividad, la conducta explosiva, la labilidad afectiva, el afecto vacío, los berrinches y el llanto. Las estereotipias mostraron una conducta variable. Se concluyó que los antagonistas opioides representan una alternativa terapéutica segura, con pocos efectos secundarios a la vez que apoya el planteamiento que, al menos para algún sub-grupo clínico, una disfunción de los opioides endógenos podría estar modulando muchas de las características que se observan en las personas con autismo, tales como: los trastornos de la sensibilidad al dolor, la reducción de la conducta exploratoria, desarrollo del lenguaje, del propósito comunicativo y el aislamiento, las estereotipias y/o algunos trastornos motores y la respuesta inadecuada al estímulo novedoso.

Por otro lado, pareciera existir una relación entre los hallazgos encontrados en los potenciales evocados cognitivos de los autistas (mayor dificultad en el procesamiento de la información novedosa que les acarrea problemas para enfrentarse con el proceso de aprendizaje) y la respuesta terapéutica a la intervención farmacológica con antagonistas opioides (mejoría de la atención, mayor aprovechamiento de las tareas a aprender, disminución de conductas autoagresivas, entre otros), que señalaría un trastorno neuroquímico que específicamente se ha relacionado con la novedad inherente a cada aprendizaje.

Se plantea que, probablemente por factores de riesgo que actúen a nivel pre o perinatal, en las personas con autismo, el sistema endorfinico cerebral pueda verse afectado ocasionando alteraciones a nivel de las conexiones dendríticas tempranas lo que traería como consecuencia la alteración de su capacidad individual para aprender en función de la interacción con el medio. Esto a su vez, afectaría los mecanismos de adaptación en los cuales se requiere almacenar experiencias, recuperar la información almacenada y responder apropiadamente según la experiencia.

Para los movimientos estereotipados y las compulsiones se ha utilizado también la clormipramina (Moreno, 1999). Se ha iniciado también el uso de la risperidona, un neuroléptico no convencional, que actúa como antagonista combinado tanto para los receptores de la dopamina como aquellos de la serotonina, evidenciándose menores efectos colaterales extrapiramidales disminuyendo la disquinesia tardía que ocurre con otros neurolépticos. Pareciera que puede intervenir en el control de la agresión y de la conducta impulsiva; así mismo, mejora la responsividad al medio y las funciones cognitivas haciendo que los sujetos sean más manejables y capaces de atender a las funciones sociales y de participar en programas educativos (Khan, 1997; Simeon, Milin y Walter, 2002).

En conclusión, la intervención farmacológica en el manejo del autismo busca mejorar los síntomas conductuales que interfieren con la capacidad de la persona con autismo para participar en los sistemas familiar, educativo y socio-laboral, es decir, busca mejorar la calidad de vida de la persona con autismo y de sus familias.

vi. Estudios genéticos

Para Coleman y Gillberg (1985) la mayor frecuencia del autismo en varones que en niñas es un indicio con respecto a la posible participación de factores genéticos en la etiopatogenia del mismo. Se describe una relación de 4:1 específicamente en aquellos autistas típicos de Kanner y con un Coeficiente Intelectual (C.I.) por encima de 50. En Venezuela se encontró una relación de varones-hembras 3:1 (Negrón e Ibarra, 1994), esta proporción fue la misma que encontraron Smalley, Asarnow y Spence (1988) y podría explicarse por la heterogeneidad genética del trastorno. Los factores genéticos y ambientales pueden interactuar con el sexo de un individuo en muchas vías diferentes, de manera tal que el resultado global es mayor incidencia de autismo en varones que en hembras (Lord y Schopler, 1987).

Los estudios de agregación familiar señalan que hay un riesgo elevado de autismo en familias con un miembro que ha sido diagnosticado con autismo. Coleman y Rimland (1976) encontraron en una muestra clínica de 78 sujetos autistas un 8% de autismo familiar tan sólo en aquellos autistas típicos de Kanner, que representaban, para aquel entonces, un 10% del total de los autistas, y 1.6% en 4200 familias que voluntariamente enviaron los Cuestionarios Forma E-2 de Rimland. Posteriormente Gillberg (1984) obtuvo un 8%. Folstein y Piven (1991) recomiendan estudiar los datos de la familia extendida y los trastornos cognitivos y de lenguaje presentados en la misma para evaluar la agregación familiar de estos trastornos conceptualmente relacionados al autismo (para los cuales sería indispensable una evaluación neuropsicológica completa). En el estudio de Negrón e Ibarra (1994), en Venezuela se encontró un 1.10% de Autismo familiar. Según Lauritsen, Bocker y Bo Mortensen (2005) de un total de 943.664 niños menores de 10 años, seguidos desde 1994 hasta 2001, 818 desarrollaron autismo y el

riesgo mayor se encontró en los hermanos gemelos de niños con autismo, síndrome de Asperger u otros trastornos pervasivos del desarrollo no especificados, el cual se incrementaba si la madre había sido diagnosticada con trastornos psiquiátricos.

La heterogeneidad genética en el autismo se hace evidente a través del análisis de diversos estudios. Por un lado, se ha asociado con trastornos de etiología genética conocida tales como el Síndrome de Down y el Síndrome de Laurence-Moon-Bield. El autismo se encuentra asociado en una proporción muy importante con retardo mental y ya se conoce que la tercera causa de retardo mental de origen genético es el X Frágil, que se ha asociado con autismo (Brown, Jenkins, Friedman, Brooks, Wisniewski, Raguthu y French, 1982; Meryash, Szymanski y Gerald, 1982; Blomquist, Bohman, Edvinsson, Gillberg, Gustanson, Holmgren y Wahlström 1985). Si bien ciertos casos de autismo, como el subgrupo asociado a X-Frágil, podrían estar ligados al sexo, pareciera más probable en otros casos la herencia autosómica recesiva. El autismo también se ha asociado con epilepsia, especialmente del tipo parcial compleja y con los espasmos infantiles (Síndrome de West). Los espasmos infantiles están, a su vez, asociados con la esclerosis tuberosa, la cual también se ha asociado con autismo. Por la asociación con la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis también se ha propuesto un patrón de herencia autosómica dominante (Moreno, 1999).

Smalley, Asarnow y Spence (1988) señalan que en el autismo la heterogeneidad genética es pronunciada con sub-grupos genéticos potenciales incluyendo herencia recesiva autosómica, herencia ligada al cromosoma X y anomalías cromosómicas esporádicas. Según estos autores, en el autismo, los estudios de ligadura y citogenéticos apuntan a dos regiones cromosómicas como marcadores genéticos putativos: 9(q24) y X(q27). Los estudios de familia apoyan como marcador bioquímico putativo los niveles plasmáticos bajos de DBH y un marcador putativo intelectual, por ejemplo, el funcionamiento visoespacial normal pero el verbal bajo. Plantean además que la frecuencia de anomalías físicas menores y la presencia o ausencia de retardo mental son dos dimensiones del fenotipo físico y conductual que podrían demarcar sub-grupos etiologicamente diferentes.

También se han encontrado anomalías en el Cromosoma 15 sin asociación con el Síndrome Praeder-Willi, tales como: Isocromía 15 (q12) y Duplicación 15q11-13 (duplicación de genes GABRA5 y GABRB3) (Bundey, Hardy, Vickers, Kilpatrick y Corbett, 1994); Delección del Cromosoma 17 y Translocación del Cromosoma 5 (Vostanis, Harrington, Prendergast y Farndon, 1994); Mosaicismo en Anillo del Cromosoma 18 (Fryns y Kleczkowska, 1992).

Se piensa que los mecanismos genéticos van más allá de la herencia mendeliana encontrándose alteraciones en casi todos los cromosomas a excepción de los Cromoso-

mas 14 y 20, planteándose un modelo de herencia de locus múltiple (Szatmari, Jones, Zwaigenbaum y MacLean, 1998; Gillberg, 1998).

Rutter (2005), luego de 40 años de investigación en el área de autismo y de una evaluación del estado del arte en este campo, plantea que es evidente que existe una fuerte susceptibilidad genética subyacente en el espectro autista, cuyas fronteras deben ir mas allá de los criterios tradicionales de diagnóstico de la condición para adoptar un concepto ampliado del fenotipo del autismo.

Debido a la heterogeneidad etiopatológica del autismo parece entonces más plausible plantear un patrón de herencia poligénico multifactorial. Ahora bien, las técnicas convencionales sólo dan una respuesta parcial. En este sentido, cabría utilizar estudios de alta resolución y las técnicas moleculares recientemente desarrolladas como el mapeo multipuntual, la búsqueda simultánea, el ADN recombinante, el uso de sondas moleculares, entre otras metodologías de punta, todo lo cual abre un nuevo camino en la investigación de la asociación genética, el patrón de herencia, las fallas estructurales específicas y la relación con la fisiopatología de lo transmitido a efectos de prevención y/o tratamiento de esta compleja condición.

vii. Estudios inmunológicos

La alta incidencia de hipotiroidismo entre los padres de niños con autismo ha sido relacionada con la posibilidad de enfermedades autoinmunes que pueden afectar el sistema nervioso de esa población (Coleman, 1976). Una infección viral de la madre embarazada, que origina una respuesta inmunológica de defensa, puede afectar el desarrollo del cerebro del feto (Patterson, 2002).

Estudios de determinación de la Proteína Ácida de la Glía Fibrosa (GFAP), conjuntamente con la Proteína S-100 en LCR a través de ELISA en niños con autismo comparados con niños normales, encontraron un incremento de la GFAP mientras que los niveles de S-100 eran similares lo que indica una astrogliosis reactiva al SNC (Rosengren, Ahlsen, Belfrage, Gillberg, Haglid y Hamberger, 1993).

Estudios en suero han encontrado anticuerpos reactivos a la proteína básica de la mielina (anti-MBP) en niños con autismo comparados con niños normales, con retardo mental idiopático y Síndrome de Down (Singh, Warren, Odell, Warren y Cole (1993), de lo que se podría postular un proceso de mielinización atípica que explicaría las características peculiares del desarrollo del niño con autismo en cuanto a adquirir conductas que implican una mayor madurez neurobiológica, toda vez que conductas consideradas de menor nivel de desarrollo no han sido logradas.

Moreno (1999) señala que se ha encontrado falta de respuesta de anticuerpos a la vacunación de la rubéola, lo que implica que hay niños con autismo que han estado expuestos a rubéola prenatal. Por otro lado, se ha conseguido una disminución del Antígeno HLA además de no darse la condición de heterogocidad, lo que produce una disminución de la protección fetal al sistema inmunológico materno quedando más expuesto a los agentes patógenos. También se ha descrito inhibición en la migración de macrófagos que conlleva a una deficiencia de los linfocitos supresores de los linfocitos T alterándose la homeóstasis inmunológica. Se ha encontrado una respuesta reducida en la blastogénesis linfocitaria con menor número de linfocitos T y una proporción alterada de los ayudantes a los supresores de las células T. En estudios de anticuerpos monoclonales y citometría de flujo se ha encontrado una disminución de células T(h) CD4+ implicando una alteración de la subserie de células T supresor-inductor.

Plioplys, Greaves, Kazemi y Silverman (1994) encontraron un incremento anormal del porcentaje de Linfocitos T DR+ activados que disminuía con la edad, ningún sujeto presentó células receptoras + a IL-2 lo que indica una activación incompleta como la que se presenta en las enfermedades autoinmune, siendo este proceso autoinmune más activo en estadios tempranos. Se han encontrado anticuerpos contra los receptores 5HT1A produciendo hiperserotoninemia. En el plasma de niños autistas, comparados con niños normales, se ha detectado un incremento de la IL-12 y del Interferón Gamma, lo que indica una estimulación antigénica de las células T(h) tipo 1 ligadas patológicamente a la autoinmunidad en el autismo (Singh, 1997).

Aunado a lo anterior, Warren y Singh (1996) encontraron anomalías inmunológicas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) que parecieran evidenciar autorreactividad contra los tejidos del SNC presuponiendo un mecanismo autoinmune. En un estudio posterior también relacionado con el CMH, Warren, Singh, Averett, Odell, Maciulis, Burger, R. Daniels y Warren (1997) encontraron un incremento del gen C4B alelo nulo en el Cromosoma 6 y un incremento de dos alelos del gen DR Beta1, destacando que ambos genes controlan la función y regulación del sistema inmune, este incremento afectaría la actividad inmunológica.

Relacionando los estudios inmunológicos con los farmacológicos, se ha encontrado que la naltrexona produce un incremento de los Linfocitos T ayudantes-inductores (CD4+CD8-) y reduce los Tcitotóxicos-supresores (CD4-CD8+) normalizando la proporción CD4/CD8. Así mismo, induce cambios en las células naturales asesinas inversamente relacionados con los niveles plasmáticos de B-Endorfina. De manera que es importante establecer una relación entre la evaluación inmunológica y la terapia farmacológica (Scifo, Cioni, Nicolosi, Batticane, Tirolo, Testa, Quattropani, Gallo y Marchetti, 1996).

2. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Los criterios de diagnóstico multiaxiales como la DSM-IV y la ICD 10 deben ser revisados y ajustados a fin de considerar, dentro de un continuo, la heterogeneidad existente en el espectro autista, ampliar el concepto y delimitar claramente los subgrupos clínicos y la comorbilidad con otras condiciones.

Se hace obligatoria una evaluación integral cuidadosa del curso del desarrollo de cada niño, para detectar características peculiares que puedan conducir a un diagnóstico temprano del espectro autista y al diseño del programa de intervención correspondiente que responda tanto a sus potencialidades, como a sus características y sus necesidades.

Las personas con autismo, independientemente del nivel intelectual, tienen un estilo cognitivo característico con fortalezas en el procesamiento de la información visual y de aquellas tareas independientes de lo verbal, contextual y social y debilidades en el procesamiento de éstas y en el procesamiento auditivo. El retardo mental actúa como una variable moderadora de los perfiles de competencias de las personas con autismo. Las alteraciones en la percepción, atención y procesamiento de información traen como consecuencia problemas tanto en la adquisición de nuevas conductas para el lenguaje y la cognición como para su relación con las personas y con el ambiente general que los rodea siendo los problemas conductuales signos externos de déficit subyacentes relacionados al autismo. Las personas con autismo han desarrollado diferentes estrategias cognitivas para compensar sus deficiencias y para actualizar la información nueva dentro de sus esquemas informativos existentes. Estas estrategias parecieran inherentes a la condición de autismo e independientes del nivel intelectual. Cabría considerar lo anterior a fin de diseñar planes y programas de intervención que optimicen el proceso de enseñanza-aprendizaje de las personas con autismo y su integración social y laboral.

Se propone utilizar los problemas en la teoría de la mente, en la coherencia central y en las funciones ejecutivas como **marcadores psicológicos** o endofenotipos para la investigación neurobiológica cuya mayoría de los hallazgos deben considerarse, hasta el momento, como exploratorios debido a los problemas enfrentados en cuanto a tamaño de la muestra, rangos de edad considerados, aspectos normativos entre otros.

El desarrollo de nuevas técnicas de evaluación neurológica, tales como los potenciales evocados, la tomografía axial computada, la resonancia magnética, el mapeo cerebral, la tomografía por emisión positrónica, la espectroscopía, entre otros, han conducido a una mejor comprensión de la organización funcional del cerebro y de las formas complejas de la actividad nerviosa superior que explican la conducta.

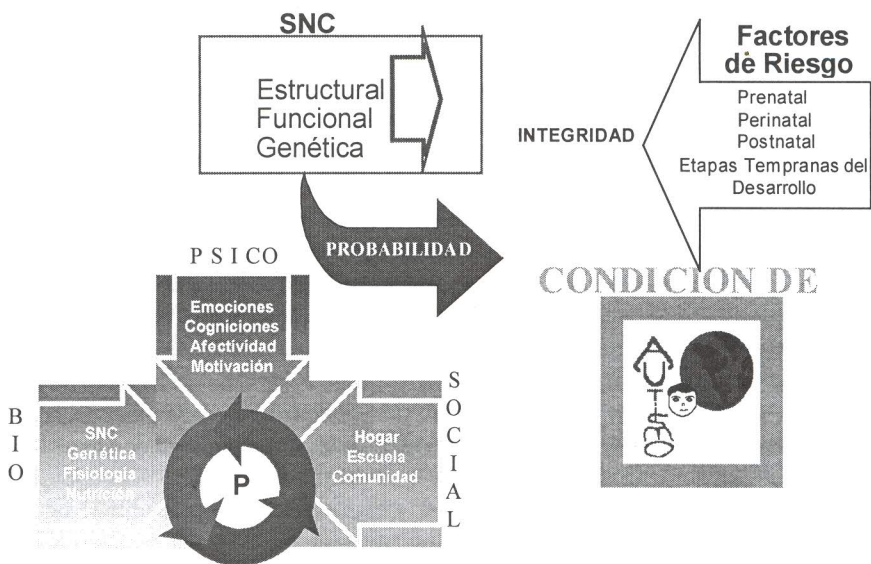
Se propone una integración funcional (Peña, en prensa) entre aquellos considerados como más consistentes, válidos y confiables. En este sentido se ha propuesto una alteración de la homeóstasis inmunológica en la cual, ante diversos agentes patógenos, se afecta la respuesta inmunológica materna con una disminución de la protección fetal a los mismos, así como procesos autoinmunes más activos en estadios tempranos que atacan al cerebro en desarrollo produciendo detención evolutiva temprana, restricciones en la maduración de diversas zonas cerebrales, patrones de mielinización atípica, patrones evolutivos no esperados en cuanto a la capacidad de síntesis de neurotransmisores, especialmente de la serotonina, que afectan la conectividad cerebral, todo lo cual se refleja en inmadurez de los ritmos cerebrales, falta de lateralización cerebral, alteraciones sensorio-perceptivas, procesamiento de información peculiar y característico que traen como consecuencia problemas en el lenguaje, cognitivos y conductuales descritas. Los diversos factores de riesgo en diversos estadios evolutivos a los cuales se enfrenta el cerebro en desarrollo de las personas que luego son diagnosticadas dentro del espectro autista interactúan con una fuerte susceptibilidad genética subyacente que pareciera seguir un patrón de herencia poligénico multifactorial.

En un Modelo Integral, con una aproximación centrada en la persona, considerada como unidad bio-psico-social, se considera que la probabilidad de que se dé la condición de autismo viene dada, dentro de un espectro de características clínicas, a través del impacto que un serie de factores de riesgo ejercen a nivel madurativo, anatómico, bioquímico sobre el SNC, dependiendo de la integridad genética, estructural y funcional del mismo (bio) y de la interacción compleja y dinámica que se establece con las emociones y cogniciones del individuo (psico), y con el medio familiar, educativo y comunitario en el cual la persona con autismo está inmersa (social) (Fig. 1).

El abordaje del diagnóstico y la evaluación de las personas con autismo debe buscar detectar tempranamente los sub-grupos clínicos del TEA; debe ser integral y determinar tanto la integridad como el compromiso neuropsicobiológico subyacente pues es a través de lo que se mantiene íntegro en el SNC que la persona con autismo logra, con sus estrategias cognitivas particulares, compensar sus deficiencias. Si el sistema nervioso del individuo con autismo está afectado y, por ende, funciona de manera diferente, esta persona tendrá una forma particular de enfrentarse y aprender del medio que lo rodea.

Finalmente, consolidando lo planteado por la autora en trabajos anteriores (Moreno de Ibarra, Jiménez y Negrón, 1991; Ibarra, 1999a,b; 2002) se debe lograr, dentro del **campo disciplinar de la psicología**, una **integración funcional de los diversos niveles explicativos** en una **concepción neuropsicobiológica**, acorde a las tendencias actuales en el campo de las neurociencias, que sirva de modelo para el estudio de otros cuadros clínicos y procesos cognitivos donde la neuroquímica, genética,

inmunología, farmacología, electrofisiología y clínica: médica, psicológica y educativa busquen conjuntamente respuestas que permitan una intervención más efectiva y específica a fin de mejorar la calidad de vida del niño con autismo y su familia.



Ibarra, 2002

FIGURA 1

Esquema sobre el Modelo Integral de la Condición de Autismo

Referencias

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. (Revised 4th Edition). Washington, D.C.: Author.
- Anderson, G. (2002). Genetics of Childhood Disorders: XVI. Autism, Part 4: Serotonin in Autism. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(12), 1513-1516.
- Autism Society of America (1993, julio). *International Conference Proceedings: Autism a World of Options*, Toronto, Canadá.
- Autism Society of America (1997). What is Autism. *Advocate*, 29, 1.

- Baron-Cohen, S. (1991). The development of a Theory of Mind in Autism: Deviance and Delay?. *The Psychiatric Clinics of North America: Pervasive Developmental Disorders*, 14(1), 33-51
- Baron-Cohen, S. (1995). *Mind blindness*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21, 37-46.
- Baron-Cohen, S., Ring, H., Wheelwright, S., Bullmore, E. y Brammer, M. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 11, 1891-1898.
- Baron-Cohen, S., Tager-Flusberg, H., & Cohen, D. J. (2000). *Understanding other minds. Perspectives from developmental cognitive neuroscience*. Oxford: Oxford University Press.
- Bauman, M. y Kemper, T. (1985). Histoanatomic Observations of the Brain in Early Infantile Autism. *Neurology*, 35, 866-874.
- Bauman, M. y Kemper, T. (2005). Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23 (2-3), 183-187
- Beitchman, J. e Inglis, A. (1991). The Continuum of Linguistic Dysfunction from Pervasive Developmental Disorders to Dyslexia. *The Psychiatric Clinics of North America, Pervasive Developmental Disorders*, 14 (1), 95-111.
- Belinchón, M. y Olivar, J-S. (2003). Trastornos del Espectro Autista en Personas con (relative) Alto Nivel de Funcionamiento: Diferenciación Funcional mediante Análisis Multivariado. *Acción Psicológica*, 2 (3), 223-238.
- Belmonte, M., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L., Carper, R. y Webb, S. (2004). Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 24 (42), 9228-9231.
- Beversdorf, D., Manning, S., Hillier, A., Anderson, S., Nordgren, R., Walters, S., Nagaraja, H., Cooley, W., Gaelic y Bauman, M. (2005). Timing of Prenatal Stressors and Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35 (4), 471-478

- Blomquist, H., Bohman, M., Edvinsson, S., Gillberg, C., Gustanson, K., Holmgren, G. y Wahlström, J. (1985). Frequency of the Fragile X Syndrome in Infantile Autism. A Swedish Multicenter Study. *Clin. Genet.*, 27 (2), 113-117.
- Boddaert, N., Berm, P., Poline, J-P, Chabanne, N., Mouren-Simeoni, M-Ch., Barthelémy, C., Samson, Y. y Zilboviciw, M. (2001). Temporal lobe dysfunction in autism: a PET auditory activation study. *NeuroImage*, 13 (6), Part 2 of 2 Païts.
- Brown, W., Jenkins, E., Friedman, E., Brooks, J., Wisniewski, K., Raguthu, S. y French, J. (1982). Autism is Associated with the Fragile X Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 12, 303-308.
- Bunday, S., Hardy, C., Vickers, S., Kilpatrick, M. y Corbett, J. (1994). Duplication of the 15q11-13 Region in a Patient with Autism, Epilepsy and Ataxia. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 36 (8), 736-742.
- Castelli, F., Happé, F., Frith, U. y Frith, C. (2000). Movement and Mind: A functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patters. *Neuroimage*, 12, 314-325.
- Chugani, D., Muzic, O., Rothermel, R., Behen, M., Chakraborty, P., Mangner, T., Da Silva, E. y Chugani, H. (1997). *Annals of Neurology*, 42 (4), 666-669.
- Chugani, D., Muzic, O., Behen, M., Rothermel, R., Janisse, J., Lee, J. y Chugani, H. (1999). Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Annals of Neurology*, 45 (3), 287-95.
- Cody, H., Pelphrey, K. y Piven, J. (2002). Structural and functional magnetic resonance imaging of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 20, 421-438.
- Coleman, M. (1976). *The Autistic Syndromes*. Amsterdam: North-Holland Company, 1976.
- Coleman, M. y Gillberg, C. (1985). *The Biology of The Autistic Syndromes*. New York: Praeger Publishers.
- Coleman, M. y Rimland, B. (1976). Familial Autism. En M. Coleman (Ed.) *The Autistic Syndromes*. Amsterdam: North-Holland.

- Cook, E., Arora, R., Abderson, G., Berry, E., Yan, S., Yeoh, H., Sklena, P., Chark, D. y Leventhal, B. (1994). *Life Science*, 52 (25), 2005-2025.
- Courchesne, E. (1987). A Neurophysiological View of Autism. En E. Schopler y G. Mesibov (Eds.) *Neurobiological Issues in Autism*. New York: Plenum Press.
- Courchesne, E., Lincoln, A., Kilman, B. y Galambos, R. (1985). Event-Related Brain Potential Correlates of the Processing of Novel Visual and Auditory Information in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 15 (1), 55-76.
- Courchesne, E., Lincoln, A., Yeung-Courchesne, R., Elmasian, R. y Gillon, Ch. (1989). Pathophysiologic Findings in Nonretarded Autism and Receptive Developmental Language Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19 (1), 1-17.
- Cox, R. y Schopler, E. (1993). Agression and Self-Injurious Behaviors in Persons with Autism: The TEACCH (Treatment and Education of Autistic and related Communications Handicapped Children) Approach. *Acta Paedopsychiatr.*, 56 (2), 85-90.
- DeLong, G. (1992). Autism, Amnesia, Hippocampus, and Learning. *Neuroscience .Biobehavioral Review.*, 16 (1), 63-70.
- Dierks, Th., Biiltet, S., Hubl, D., Lanfermann, H. y Poustkaf, F. (2001). Alterations of face processing strategies in autism: A fMRI study. *Neuroimage*, 13 (6), Part 2 of 2 Parts.
- Eisenmajer, R. Prior, M., Leekam, S., Wing, L., Gould, J. Welham, M., y Ong, B. (1996). Comparison of clinical symptoms in autism and Asperger's Disorder. *Journal of de American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1523-1531.
- Eisenmajer, R., Prior, M., Leekam, S., Wing, L., Ong, B., Gould, J., y Welham, M. (1998). Delayed Language Onset as a Predictor of Clinical Symptoms in Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 527-533.
- First, M. (2005). Mutually exclusive versus co-occurring diagnostic categories: the challenge of diagnostic comorbidity. *Psychopathology*, 38 (4), 206-10.
- Fectateau, Sh., Motttron, L., Berthiaume, Cl. Y Burack, J. (2003). Developmental Changes of Autistic Symtoms. Autism: *The International Journal of research and Practice*, 7 (3), 255.

- Fein, D., Waterhouse, L., Lucci, D. y Snyder, D. (1985). Cognitive Subtypes in Developmentally Disabled Children: A Pilot Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 15 (1), 77-95.
- Folstein, S. y Piven, J. (1991). Etiology of Autism: Genetic Influences. *Pediatrics: An Update on Autism: A Developmental Disorder*, 87 (Suppl. 5, Part II), 767-773.
- Frith, U. (1989). *Autism: Explaining the enigma*. Oxford: Blackwell.
- Frith, U. (2003) *Autismo*. (2ª. Reimpresión). Madrid, España: Alianza Editorial.
- Frith, U. y Happé, F. (1994). Autism: Beyond “theory of mind”. *Cognition*, 50, 115-32.
- Frith, U., Happé, F. y Siddons, F. (1994). Autism and Theory of Mind in every day life. *Social Development*, 3, 108-24.
- Happé, F., Ehlers, S., Fletcher, P., Frith, U., Johansson, M., Gillberg, C., Dolan, R., Frackowiak, R. y Frith, C. (1996). “Theory of Mind” in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger’s Syndrome. *Neurological Report*, 8, 197-201.
- Fombone, E. (2003). Epidemiological Surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An Update, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31: 363-364.
- Fryns, J. y Kleczkowska, A. (1992). Autism and Ring Chromosome 18 Mosaicism. *Clin.Genet.*, 42 (1), 55.
- Gabis L., Pomeroy J., Andriola MR.(2005). Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behavior*, 7 (4), 652-656.
- Gillberg, C. (1984). Infantile Autism and Other Childhood Psychosis in a Swedish Urban Region: Epidemiological Aspects. *Journal of Child Psychiatry*, 25, 35-43.
- Gillberg, C. (1989). Asperger syndrome in 23 Swedish children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 31: 520-21.
- Gillberg, C. (1994, mayo). Diagnostic Issues in Asperger Syndrome. Conferencia presentada en la 15th Annual TEACCH Conference: *Asperger Syndrome and High-Functioning Autism*, Chapel Hill, Carolina del Norte, USA.

- Gillberg, C. (1998). Chromosomal Disorders and Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28 (5), 415-425.
- Gillberg, C. y Coleman, M. (2000). *The biology of the Autistic Syndromes*. (3ª. Ed.). Reino Unido: Mac Keith Press.
- Gillberg, C. y Gillberg, C. (1983). Infantile Autism: A Total Population Study of Reduced Optimality in the Pre-, Peri-, and Neonatal Period. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 13 (2), 153-166.
- Happé, F. G. (1999). Autism: cognitive deficit or cognitive style? *Trends in Cognitive Sciences*, 3, 216-222.
- Happé, F. y Frith, U. (1996). The Neuropsychology of Autism. *Brain*, 119, 1377-1400.
- Hodapp, R., Dykens, E. y Masino, L. (1997). Families of Children with Prader-Willi Syndrome: Stress-Support and Relations to Child Characteristics. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27 (1), 11-24.
- Howlin, P. (2003). Outcome in High-Functioning Adults with Autism with and without early language delays: Implications for the differentiation between autism and Asperger Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33 (1), 3-13.
- Ibarra, M. Moreno de (1987). La Evaluación del desarrollo en el niño autista y su Importancia en el Programa de Enseñanza Individualizada. Monografía N° 95. Caracas: Fondo Editorial SOVENIA
- Ibarra, M. Moreno de (1991a, noviembre). Consideraciones sobre el Desarrollo Neuropsicomotor de Individuos Autistas. Trabajo presentado en el II Congreso Latino Americano de Neuropsicología, I Congreso Brasileiro de Neuropsicología, Sao Paulo, Brasil.
- Ibarra, M. Moreno de (1991b, noviembre). Estudio del Curso del Desarrollo Psico-funcional en Sujetos Autistas a través del Perfil PsicoEducativo (PEP). Trabajo presentado en el II Congreso Latino Americano de Neuropsicología, I Congreso Brasileiro de Neuropsicología, Sao Paulo, Brasil.
- Ibarra, M. (1992, noviembre). Neuropsicología y autismo. Conferencia presentada en las Segundas Jornadas Nacionales de Investigación en Psicología y Treinta y Cinco Aniversario de la Escuela de Psicología UCAB, Montalbán, Caracas.

- Ibarra, M. (1994, septiembre). Potenciales Evocados Cognitivos entre Niños con Autismo, Retardo Mental y Normales. Trabajo libre enviado al II Encuentro Latinoamericano de Expertos en Salud Mental del Niño, Adolescente y la Familia, XIII Jornadas Nacionales de Psiquiatría. Caracas. Tesis de Maestría no publicada. Universidad Simón Bolívar.
- Ibarra, M. (1999a, abril). Autismo desde una Concepción Neuropsicobiológica. Trabajo presentado en I Congreso Internacional de Cerebro y Mente, Asociación Latinoamericana de Neuropsicología, Cartagena de Indias, Colombia.
- Ibarra, M. (1999b, noviembre-diciembre). Neuropsicobiología del Autismo. Comunicación presentada en el Primer Congreso Internacional de Neuropsicología en Internet.
- Ibarra, M. Moreno de (2002, febrero). Características Cognitivas de las Personas con Autismo y sus Implicaciones Educativas. Conferencia presentada en las II Jornadas de Atención a la Discapacidad: Un Espacio para las Personas con Autismo. Universidad central de Venezuela, Facultad de Humanidades y Educación, Coordinación de Extensión y Escuela de Psicología.
- Ibarra, M., García, M. Parra, M. y Negrón, L. (1994, septiembre). Estudio Pre y Post Tratamiento con Naltrexona en un Grupo de Sujetos Autistas Venezolanos. Trabajo Libre presentado en el "II Encuentro Latinoamericano de Expertos en Salud Mental del Niño, Adolescente y la Familia", "XIII Jornadas Nacionales de Psiquiatría", Caracas, Venezuela.
- Ibarra, M. y Gru, A. (1992, mayo). El Autista y las Dificultades en el Aprendizaje Conferencia presentada en el III Encuentro Nacional de Psicólogos, Maiquetía, Venezuela.
- Ibarra, M., Gru, A., Hernández, I. y Rubín, C. (1999, octubre). Autismo y Estilos Cognitivos. Ponencia presentada en el Simposio de Autismo del VI Congreso Latinoamericano de Neuropsicología, La Habana, Cuba.
- Ibarra, M., Hernández, I. y Torrealba, A. (1997). *Conceptualización y Política de la Atención Integral para las Personas con Autismo*. República de Venezuela, Ministerio de Educación, Dirección de Educación Especial.
- Ibarra, M., Peña, G. y Lima, O. (1992). *Comparación de Potenciales Evocados Endógenos entre Sujetos con Autismo, Retardo Mental y Normales*. Tesis de Maestría en Psicología no publicada. Universidad Simón Bolívar, Caracas.

- Janzen, J. (1996) *Understanding the Nature of Autism: A Practice Guide*. San Antoni. Texa, USA: Therapy Skil Builders, The Psycological Corporation.
- Jolliffe, T., y Baron-Cohen, S. (1999). A test of central coherence theory: linguistic processing in highfunctioning adults with autism or Asperger syndrome: is local coherence impaired? *Cognition*, 71, 149-185.
- Juul-Dam, N., Towsend, J. y Courchesne, E. (2001). Prenatal, Preinatal and Neonatal Factors in Autism, Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified, and the General Population. *Pediatrics*, 107 (4), 63. Recuperado el 15 de enero de 2006 de www.pediatrics.org
- Khan, B. (1997). Risperidone for Severely Disturbed Behavior and tardive Dyskinesia in Developmentally Disabled Adults. Brief Report. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27 (4), 479-489.
- Kawasaki, Y., Yokota, K., Shinomiya, M., Shimizu, Y. y Shin-ichi, N. (1997). Brief Report: Electroencephalographic Paroxysmal Activities in The Frontal Area Emerged in Middle Childhood and During Adolescence in a Follow-up Study of Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27 (5), 605-19.
- Kemner, C., Verbaten, M., Cuperus, J., Camfferman, G. y Van-Engeland, H. (1994). Visual and Somatosensory Event-Related Brain Potentials in Autistic Children and Three Different Control Groups. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, 92 (3), 225-37.
- Kootz, J., Marinelli, B. y Cohen, D. (1982). Modulation Response to Environmental Stimulation in Autistic Children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 12 (2), 185-193.
- Lang, N., Bouma, A., Sytema, S., Kraijer, D., Minderaa, R. (2004, en prensa). *Research and Developmental Disabilities*.
- Larsson, H., Eaton, W., Meldgaard, K., Vestergaard, M., Vingaard, A., Agerbo, E., Schendel, D., Thorsen, P. y Bo Mortensen, P. (2005). Risk Factors for Autism: Perinatal Factors, Parental Psychiatric History, and Socioeconomic Status. *American Journal of Epidemiology*, 161 (10), 916-925.
- Lauritsen, Bocker y Bo Mortensen (2005). Effects of familia risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *Journal of Child Psycology and Psychiatry*, 46 (9), 963.

- Lekman, A., Skjeldal, O., Sponheim, E. y Svennerholm, L. (1997). Gangliosides in Children with Autism. *Acta paediatr.*, 84 (7), 787-790.
- Leslie, A. (2000). "Theory of Mind" as a Mechanism of Selective Attention. En M. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences*. (2a. Edición, pp.1235-1247). Estados Unidos: Massachusetts Institute of Technology.
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological Assessment*. (3ª Edición). New Cork: Oxford University Press.
- Lincoln, A., Courchesne, E., Kilman, B., Elmasian, R. y Allen, M. (1988). A study of high-functioning people with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 505-524.
- Lord, C. y Schopler, E. (1987). Neurobiological Implications of Sex Differences in Autism. En E. Schopler y G. Mesibov (Eds.) *Neurobiological Issues in Autism*.(pp. 191-211). New York: Plenum Press.
- Martineau, J., Herault, J., Petit, E., Guerin, P., Hameury, L., Perrot, A., Mallet, J., Sauvage, D., Lelord, G. y Muh (1994). *Dev.Med.Child Neurol.*, 36 (8), 659-60.
- Mesibov, G. (1993). "Material Didáctico" y exposiciones del Curso TEACCH Summer Training. Universidad de Carolina del Norte, Escuela de Medicina, Departamento de Psiquiatría, División TEACCH, USA. Material no publicado.
- Meryash, D., Szymanski, L. y Gerald, P. (1982). Infantile Autism Associated With the Fragile X Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 12, 295-301.
- Minshew, N., Goldstein, G., Dombrowski, S., Panchalingan, K. y Pettegrew, J. (1993). *Biol.Psychiatry*, 33, 11-12, 762-73.
- Moreno de Ibarra, M. (1999, abril). Autismo desde una Concepción Neuropsicobiológica. Poster presentado en el primer Congreso Internacional de Cerebro y Mente: La integración. Cartagena de Indias, Colombia.
- Moreno de Ibarra, M. e Ibarra, C. (1999, abril). Efectos de la Naltrexona en un Grupo de Niños y Jóvenes con Autismo. Poster presentado en el primer Congreso Internacional de Cerebro y Mente: La integración. Cartagena de Indias, Colombia.

- Mottron, L., Belleville, S., y Menard, E. (1999). Local bias in autistic subjects as evidenced by graphic tasks: perceptual hierarchization or working memory deficit? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 743-755.
- Mountz, J., Tolbert, L., Lill, D., Katholi, C. y Liu, H. (1995). Functional Deficits in Autistic Disorder: Characterization by Technetium-99m-HMPAO and SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, 36 (7), 1156-1162.
- Muller, R., Chugani, D., Behen, M., Rothermel, R., Muzic, O., Chakraborty, P. y Chugani, H. (1998). Impairment of dentato-talamo-cortical pathway in autistic boys. *Neuroscience Letter*, 245 (1), 1-4.
- Naffah, M., Rosenberg, r., Fernandes, M., Draque, C., Sivestrini, W., Calderazzo, L. y Cavalheiro, E. (1994). Serum Serotonin Levels of Normal and Autistic Children. *Brazilian Journal of Med. Biol. Res.*, 26 (3), 309-317.
- Nagamitsu, S., Matsushita, T., Kisa, T., Komori, H., Miyazaki, M., Hashimoto, T., Yamashita, Y., Ohtaki, E. y Kato, H. (1997). CSF B-Endorphin Levels in patients with Infantile Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27 (2), 155-163.
- National Institute of Mental Health (1985). Rating Scales and Assessment Instruments for Use in Pediatric Psychopharmacology Research. *Psychopharmacological Bulletin*, 21 (4), 807-843.
- Negrón L. e Ibarra, M. (1986). Síndromes Autistas: Algunas Consideraciones sobre Aspectos Biomédicos. Monografía del Fondo Editorial SOVENIA. Presentado en el Colegio Médico del Edo. Miranda, Caracas, Venezuela.
- Negrón, L. e Ibarra M. (1993). Síndromes Autistas y Cuadros Asociados en 1000 Historias Clínicas del Centro de Diagnóstico y Tratamiento para Autismo (CDTA) de la Sociedad Venezolana para Niños y Adultos Autistas (SOVENIA). Monografía N° 130. Caracas: Fondo Editorial SOVENIA
- Negrón, L. e Ibarra M. (1994, septiembre). Síndromes Autistas y Cuadros Asociados en 1000 Historias Clínicas del Centro de Diagnóstico y Tratamiento para Autismo (CDTA) de la Sociedad Venezolana para Niños y Adultos Autistas (SOVENIA). Trabajo libre presentado en el II Encuentro Latinoamericano de Expertos en Salud Mental del Niño, Adolescente y la Familia, XIII Jornadas Nacionales de Psiquiatría, Caracas, Venezuela.

- Negrón, L., Ponce, I., Jovanovich, K. y Cardoze, B. (1981, mayo) Hallazgos de 100 casos de autismo evaluado en el Centro de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Venezolana para Niños Autistas. Trabajo presentado en el I Seminario Internacional de Autismo, Caracas, Venezuela.
- Novick, B., Kurtzberg, D. y Vaughan, H., Jr. (1979). An Electrophysiologic Indication of Defective Information Storage in Childhood Autism. *Psychiatry Research*, 1, 101-108.
- Otsuka, H., Harada, M., Mori, K., Hisaoka, S. y Nishitani, H. (1999). Brain metabolites in the hippocampus –amygdala region and cerebellum in autism: an 1H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology*, 41, 517–519.
- Ozonoff (1999). Componentes de la función ejecutiva en el autismo y otros trastornos. En J. Russell *El Autismo como Trastorno de la Función Ejecutiva*. España: Editorial Médica Panamericana.
- Ozonoff (2001). Advances in the cognitive Neuroscience of Autism. En Ch. Nelson y M. Luciana (Eds.) *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge: A Bradford Book.
- Patterson, H. (2002). Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 115-118.
- Pennington, B. y Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 51-87.
- Peña, G. (en prensa). De una psicología caleidoscópica a un campo disciplinar integrado funcionalmente. En G. Peña, Y. Cañoto y Z. Santalla (Edts) *Una introducción a la Psicología General*. Caracas: Publicaciones de la Universidad Católica Andrés Bello.
- Pettegrew, J. y Minshew, N. (1992). Molecular Insights into Schizophrenia. *Journal of Neural Transm. Suppl*, 36, 23-40.
- Pierce, K. y Courchesne, E. (2001) Evidence for a cerebellar role in reduced exploration stereotyped behavior in autism. *Biol. Psychiatry*, 49, 655-664.
- Pierce, K., Muller, R.A., Ambrose, J., Allen, G. y Courchesne, E. (2001). Face processing occurs outside the fusiform “face area” in autism: Evidence from functional MRI. *Brain*, 124, 2059-2073.

- Piven, J., Bailey, J., Ranson, B. y Arndt, S. (1998). No Differences in Hippocampus Volume Detected on Magnetic Resonance Imaging in Autistic Individuals. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28 (2), 105-110.
- Plioplys, A., Greaves, A., Kazemi, K. y Silverman, E. (1994). Lymphocyte Function in Autism and Rett Syndrome. *Neuropsychobiology*, 29 (1), 12-16.
- Premack, D. y Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral Brain Science*, 1 (14), 515-526.
- Rinehart, N. J., Bradshaw, J. L., Moss, S. A., Brereton, A. V. y Tonge, B. J. (2000). Atypical interference of local detail on global processing in high-functioning autism and Asperger's disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41, 769-778.
- Robbins, T. (1999). Integración de las Dimensiones Neurobiológica y Neuropsicológica del Autismo. En J. Russell *El Autismo como Trastorno de la Función Ejecutiva*. España: Editorial Médica Panamericana.
- Rosengren, L., Ahlsen, G., Belfrage, M., Gillberg, C., Haglid, K. y Hamberger, A. (1993). a Sensitive ELISA for Glial Fibrillary Acidic Protein: Application in CSF of Children. *Journal of Neurosci. Methods*, 44 (2-3), 113-119.
- Ross, A. (1987). *Terapia de la Conducta Infantil: Principios, Procedimientos y Bases Teóricas*. México: Editorial Limusa.
- Rosselli, M., Ardila, A., Pineda, D. y Lopera F. (1997). *Neuropsicología Infantil: Avances en Investigación, Teoría y Práctica*. (2ª. Edición). Medellín, Colombia: Prensa Creativa.
- Rumsey, J. (1992). Neuropsychological Studies of High-Level Autism. En E. Schopler y G. Mesibov (Eds.) *High-Functioning Individuals with Autism*. New York: Plenum Press.
- Russell, J. (2000). *El Autismo como Trastorno de la Función Ejecutiva*. España: Editorial Médica Panamericana.
- Rutter, M. (1978). Language Disorder and Infantile Autism. En M. Rutter y E. Schopler (Eds.) *Autism: A Reappraisal of Concepts and Treatment*. New York: Plenum Press.
- Rutter, M. (2005). Autism Research: Lessons from the Past and Prospects for the Future. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35 (2), 241-257.

- Tager-Flusberg, H. (1985). Psycholinguistic approaches to language and communication in autism. En E. Schopler y G. Mesibov (Eds.) *Diagnosis and Assessment in Autism*. New York: Plenum Press.
- Saitoh, O., Courchesne, E., Egaas, B., Lincoln, A. y Schreibman, L. (1995). Cross-Sectional Area of posterior Hippocampus in Autistic Patients with Cerebellar and Corpus Callosum Abnormalities. *Neurology*, 45 (2), 317-24.
- Schopler, E. (1998). Premature Popularization of Asperger Syndrome. En E. Schopler, G. Mesibov y L. Kunce (Eds.) *Asperger Syndrome or High-Functioning Autism?*. New York: Plenum Press.
- Schopler, E. y Mesibov, G. (1987). Neurobiological Issues in Autism. En E. Schopler, G. Mesibov (Eds.) *Neurobiological Issues in Autism*. New York: Plenum Press.
- Schopler, E. y Reichler, R. (1979). *Individualized assessment and treatment for autistic and developmentally disabled children. Vol 1: Psychoeducational profile*. Autism, Texas: Pro-Ed.
- Scifo, R., Cioni, M., Nicolosi, A., Batticane, N., Tirolo, C., Testa, N., Quattropani, M., Gallo, F. y Marchetti, B. (1996). Opioid-immune interactions in autism: behavioural and immunological assessment during a double-blind treatment with naltrexone. *Annal. Ist. Super Sanita*. 32(3):351-359.
- Shah, A. y Frith, U. (1993). Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 1351-1364.
- Shinnar, Sh., Rapin, I., Arnold, S., Tuchman, R., Shulman, L., Ballaban-Gil, K., Maw, M., Deuel, R. y Volkmar, F. (2001). Language Regression in Childhood. *Pediatric Neurology*, 24 (3), 185-191.
- Simeon, J., Milin, R. y Walker, S. (2002). A retrospective chart review of risperidone use in treatment-resistant children and adolescents with psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 267- 275.
- Singh, V. (1997). Plasma Increase of Interleukin-12 and Interferon-Gamma. Pathological significance in Autism. *Journal of Neuroimmunology*, 66 (1-2), 143-145.
- Singh, V., Warren, R., Odell, J., Warren, W. y Cole, P. (1993). Antibodies to Myelin Basic protein in Children with Autistic Behavior. *Brain.Behav.Immun.* 7, (1), 97-103.

- Szatmari, M., Jones, L., Zwaigenbaum, L. y MacLean, J. (1998). Genetics of Autism: Overview and New Directions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28 (5), 351-368.
- Smalley, S., Asarnow, R. y Spence, M. (1988). Autism and Genetics. A Decade of Research. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45 (10), 953-961.
- Stone, R., Aimi, J., Barshop, B., Jaeken, J., Van-den-Berghe, G., Zalkin, H. y Dixon, J. (1993). a Mutation in Adenylosuccinate Lyase associated with mental Retardation and Autistic features. *Nat.Genet.*, 1, (1), 59-63.
- Van Bourgondien, M. (1993). Behavior Management in the Preschool Years. En E. Schopler, M. Bourgondien y M. Bristol. *Preschool Issues in Autism*. New York: Plenum Press.
- Volkmar, F., Lord, C., Bailey, A., Schultz, R. y Klin, A. (2004). Autism and Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45 (1), 135-170.
- Vostanis, P., Harrington, R., Prendergast, M. y Farndon, P. (1994). Case Reports of Autism with Interstitial Deletion of Chromosome 17 (p11.2p11.2) and Monosomy of Chromosome 5. *Psychiatr.Genet.*, 4 (2), 109-111.
- Vygotsky, L. (1991) *Obras Completas: Problemas Teóricos y Metodológicos de la Psicología, Tomo Uno*. La Habana: Editorial Pueblo y Educación.
- Warren, R. y Singh, V. (1996). Elevated Serotonin Levels in Autism: Association with the major Histocompatibility Complex. *Neuropsychobiology*, 34(2), 72-5.
- Warren, R., Singh, V., Averett, R., Odell, J., Maciulis, A., Burger, R., Daniels, W. y Warren, W. (1997). Immunogenetic Studies in Autism and related Disorders. *Mol. Chem.Neuropathol.*, 28 (1-3), 77-81.
- Warreyn, P., Roeyers, H. y De Groote, I. (2005). Early social communicative behaviours of preschoolers with autism spectrum disorder during interaction with their mothers. *Autism*, October, 9 (4), 342-61.
- Whitaker-Azmitia, P. (2001). Serotonin and brain development: Role in human developmental diseases. *Brain Research Bulletin*, 56 (5), 479-485.
- Wilbur, R. (1985) Sign Language and Autism. En E. Schopler y G. Mesibov (Eds.) *Communication Problems in Autism*. New York: Plenum Press.

Wing, L. (1988). The Continuum of Autistic Characteristics. En E. Schopler y G. Mesibov (Eds.) *Diagnosis and Assessment in Autism*. New York: Plenum Press.

World Health Organization (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva, Switzerland: WHO.