TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA: CARACTERIZACIÓN A TRAVÉS DE BIOMARCADORES

Beatriz de la Torre[1] y Celsy Hernández[2]
[1]Doctor en Biología Celular. Profesor Agregado, [2]Licenciada en Bioanálisis. Profesor Asistente.
Cátedra de Bioquímica B. Laboratorio de Ciencias Básicas y Aplicadas. Escuela de Bioanálisis.
Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
Recibido para publicación el 1 de octubre 2013 . Aprobado para publicación el 30 octubre 2013.

RESUMEN:
El autismo es un desorden del neurodesarrollo, que afecta las capacidades de comunicación, planificación e imaginación del individuo. Forma parte de lo que se conoce como espectro autista (TEA), el cual abarca: Sindrome de Asperger, Síndrome de Rett, Trastorno generalizado del desarrollo, Trastorno desintegrativo de la infancia y Trastorno por déficit de Atención. Un diagnóstico de autismo implica que un sistema cerebral específico aún indefinido es disfuncional y que esa disfunción es responsable de los síntomas clínicos que se toman en cuenta para el diagnóstico. Aunque la etiología del autismo está relacionada con factores genéticos, se asume que los factores ambientales son también importantes, además se presentan desequilibrios bioquímicos (biomarcadores) que contribuyen con los síntomas. En Venezuela, de diez pacientes que llegan a Neuropediatría de la Maternidad Concepción Palacios, ocho son diagnosticados positivos. La detención precoz es fundamental para ofrecer una atención temprana, lo que contribuye en la evolución de las relaciones sociales garantizando un mejor futuro para el individuo.

Palabras claves: Autismo, biomarcadores, pruebas de laboratorio.

AUTISM SPECTRUM DISORDERS: CHARACTERIZATION-USING BIOMARKERS

SUMMARY
Autism is a neurodevelopmental disorder affects communication skills, planning and imagination of the individual. It is part of what is known as autism spectrum (ASD), which includes: Asperger Syndrome, Rett Syndrome, Pervasive Developmental Disorder, Asperger's Disorder and Childhood Attention Deficit Disorder. A diagnosis of autism implies that a yet undefined specific brain system is dysfunctional and that this dysfunction is responsible for the clinical symptoms are taken into account for diagnosis. Although the etiology of autism is related to genetic factors, it is assumed that environmental factors are also important, besides biochemical imbalances (biomarkers) that contribute to the symptoms. In Venezuela, 10 patients attending Neuropediatría Concepción Palacios Maternity, eight are diagnosed positive. The early detection is essential to provide early care, which contributes to the evolution of social relations by ensuring a better future for the individual.

Keywords: Autism biomarkers, laboratory tests.

Introducción

La palabra autismo es un neologismo compuesto del prefijo griego autós que significa propio o uno mismo y del sufijo ismós que denota cierto tipo de tendencia; es decir autismo significa encerrado en sí mismo.

El autismo infantil, por su inicio en etapas muy tempranas de la vida, su gravedad y cronicidad, así como los aspectos enigmáticos que envuelven su presentación clínica, ha determinado desde su definición por Leo Kanner en 1943 una multiplicidad de estudios, investigaciones y publicaciones (1,2). Es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por la alteración cualitativa de la comunicación, el lenguaje y la interacción social; con patrones de conducta, actividades e interés restringidos, repetitivos y estereotipados. Afecta habilidades cognitivas, emocionales y sociales, se manifiesta antes de los 3 años de edad, es de etiología multifactorial, con un amplio espectro de expresión fenotípica de variada gravedad, que se cree es el resultado de la disfunción del desarrollo del sistema nervioso central (3).

En la actualidad la Clasificación Internacional de Enfermedades y el Manual de Diagnóstico y Estadística de Enfermedades Mentales de la Sociedad Americana de Psiquiatría en cuarta edición, caracterizan el trastorno autista por la presencia de un desarrollo marcadamente anormal de la interacción social, la comunicación y un repertorio restringido de actividades e intereses

Solicitar copia a: Beatriz de la Torre (beatorre@hotmail.com)

(Cuadro 1). Las manifestaciones varían de acuerdo al nivel de desarrollo y lo ubican dentro de los Trastornos Generalizados del desarrollo (TGD) junto con el trastorno de Asperger, el trastorno generalizado del desarrollo no especificado, el trastorno desintegrativo infantil y el trastorno de Rett (4). Estos trastornos pueden ir desde leve, moderado y severo. Ocurre aproximadamente en 1 de cada 500 nacimientos y es cuatro veces más común en niños que en niñas. Se encuentra en todo tipo de razas, etnias y clases sociales en todo el mundo. No se conoce ningún factor en el entorno psicológico del niño como causa directa de autismo. En relación a la prevalencia de estos trastornos en nuestro país, no existe un registro preciso de la población infantil, adolescente y adulta que presentan Trastorno del Espectro Autista (TEA). En el año 2008, se publicó un artículo que reporta una prevalencia de 17/1000 niños, que incluye todos los desórdenes del espectro autista, en la población infantil de Maracaibo, estado Zulia. Mientras que en Caracas, ocho de cada diez pacientes son diagnosticados positivos en el área de Neuropediatría de la Maternidad Concepción Palacios, y en el Centro Educativo Integral Autismo en Voz Alta se manejan cifras que indican que de cada 110 nacimientos, uno es autista. Es importante resaltar el esfuerzo realizado en las últimas décadas en nuestro país, a través de los Centros de Atención Integral para Personas con Autismo-CAIPA, los Centros de Desarrollo Infantil (CDI) y los centros dispensadores de salud que atienden a la población infantil a través de las distintas especialidades pediátricas. También los familiares y los

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del trastorno espectro autista.
(Tomado de: Sociedad Americana de Psiquiatría. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 1 ed. México: Masson Doyma; 2003. p. 80-6).

<table>
<tr><td colspan="3">A. Un total de 6 (o más) apartados de 1), 2) y 3), por lo menos con dos de 1), y uno de 2) y de 3):</td></tr>
<tr><td>1) Alteración cualitativa de la interacción social, manifestada al menos por dos de las siguientes características:
a) Importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales, como son contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social.
b) Incapacidad para tener relaciones adecuadas con compañeros al nivel de desarrollo.
c) Ausencia de la tendencia espontánea para compartir con otras personas disfrutes, intereses y objetivos (p. ej., no mostrar, traer o señalar objetos de interés).
d) Falta de reciprocidad social o emocional.</td><td>2) Alteración cualitativa de la comunicación manifestada al menos por dos de las siguientes características:
a) Retraso o ausencia total del desarrollo del lenguaje oral (no acompañado de intentos para compensarlo mediante modos alternativos de comunicación, tales como gestos o mímica).
b) En sujetos con un habla adecuada, alteración importante de la capacidad para iniciar o mantener una conversación con otros.
c) Utilización estereotipada y repetitiva del lenguaje o lenguaje idiosincrásico.
d) Ausencia de juego realista espontáneo, variado, o de juego imitativo social propio del nivel de desarrollo.</td><td>3) Patrones de comportamientos, intereses y actividades restringidas, repetitivas y estereotipadas, manifestados por lo menos mediante una de las siguientes características:
a) Preocupación absorbente por uno o más patrones estereotipados y restrictivos de interés que resulta anormal, sea en su intensidad, o en su objetivo.
b) Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales.
c) Manierismos motores estereotipados y repetitivos; p. ej., sacudir o girar las manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo.
d) Preocupación persistente por partes de objetos.</td></tr>
<tr><td colspan="3">B. Retraso o funcionamiento anormal por lo menos en una de las siguientes áreas, que aparecen antes de los tres años de edad: (1) interacción social, (2) lenguaje utilizado en la comunicación social o (3) juego simbólico o imaginativo.</td></tr>
</table>

profesionales del área han creado asociaciones, como CEPIA, SOVENIA, GRUPO REDAPSI, CEDIAD, etc., para ofrecer servicios de atención especializada dirigidos a personas con autismo y a sus familiares. Sin embargo, no se ha logrado consolidar el desarrollo de programas institucionales de cobertura nacional que fomenten una investigación de calidad sobre los TEA (5,6). Por otra parte, es importante tener un censo preciso que permita cuantificar los recursos necesarios para el financiamiento de proyectos de prevención, diagnóstico e intervención terapéutica y educativa, así como de las instalaciones y los equipo necesarios para tales fines.

Etiología

En la mayoría de los casos no es posible detectar una etiología especifica, (7,8) por lo que el autismo puede ser clasificado en primario o idiopático y autismo secundario (9). El autismo primario tiene una base genética inespecífica; predomina en el varón, y se acompaña de retraso mental en el 70% de los casos. No se ha encontrado ningún marcador biológico constante. El autismo secundario o sindromático, se observa en algunas afecciones neurológicas, en muchos casos con base genética. El pronóstico depende de la enfermedad base (7) Figura 1.

Genética y autismo primario

Se ha encontrado una herencia oligogenética, es decir participación simultánea de diferentes genes en uno o varios loci cromosómicos (9). Es evidente la participación de factores genéticos en el autismo: en familias con un hijo autista habrá una recurrencia de 5%, que es 100 veces superior a lo que sucede en la población general. Los estudios en gemelos monocigóticos han mostrado una concordancia de 70 a 90% comparado con los gemelos dicigóticos en quienes ocurre en menos del 10% (9,10). También se ha encontrado asociación de varios genes en el autismo, como la duplicación de la región 15q11-q13 (1 a 3%) de los pacientes con autismo primario (9,10,11). Los genes maternos candidatos para el autismo se localizan en la región 15q11-q13 donde se encuentran los genes del receptor A del ácido-gamma- amino-butírico (GABA) el cual codifica para las subunidades del receptor; otro es el gen

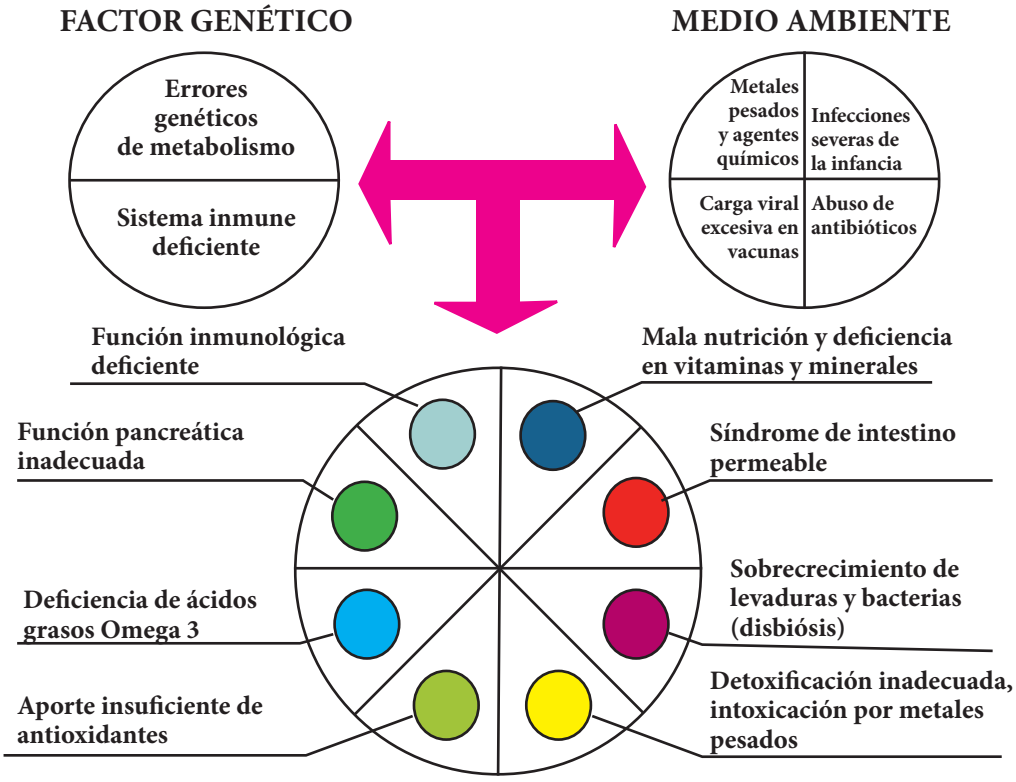


Figura 1. Etiología multifactorial del Espectro Autista (causas)
Tomado de: Shaw W Tratamientos biológicos del Autismo y PDD. Greant Plains Laboratory. Kansas, USA

de la subunidad beta 3 del receptor (GABRB3), lo que concuerda con niveles elevados de GABA plasmático en autistas y una reducción de los receptores GABA-A en el hipocampo, como se observa en una tomografía por emisión de positrones (PET), por lo que se postula que las alteraciones de la regulación del glutamato y la serotonina, y la disfunción del GABA contribuyen a las alteraciones clínicas del trastorno autista (12).

Otros genes son: el gen del transportador de serotonina SLC6A4 (17q), del receptor del glutamato GRINK2 (6q), y el gen transportador aspartato/glutamato SLC25A12.8,21 También se ha encontrado alteración de los genes que codifican proteínas de señalización celular importantes para la diferenciación, desarrollo y crecimiento neuronal y para la sinaptogénesis. Entre ellos el gen de la relina (7q), de la neuroxinas 1,2 y 3 (2q,11q y 14q respectivamente) y de las neuroliginas 2, 3 y 4 (17q,Xq13.1 y Xp22.3 respectivamente). CNTNAP2 (7q35) es el gen que controla la función de las contactinas en el sistema nervioso periférico y se relaciona con el lenguaje. El gen EN2 (7q36.3) es un factor de transcripción que regula el desarrollo del cerebelo. Las neuroliginas son importantes en la especificación de las sinapsis excitatorias e inhibitorias y además son moléculas de adhesión celular (10,11,14). La relina participa en el desarrollo del sistema nervioso central y la plasticidad sináptica; su alteración causa corticogénesis anormal y un cuadro clínico similar al autismo (15).

El MET (7q35) es una proteína de señalización que favorece la proliferación, motilidad, diferenciación y procesos de sobre crecimiento; influye en el desarrollo de la neo corteza y del cerebelo, en la función del sistema inmune, la reparación gastrointestinal. Todos estos sistemas tienen manifestaciones clínicas en los pacientes autistas (16).

El SHANK3 (22q13) participa en la función de las estructuras postsinápticas y se requiere para el desarrollo del lenguaje y la comunicación social. El gen PTEN (10q23.31) codifica al fosfatidilinositol trifosfato y es un regulador de la proliferación y diferenciación celular. Las alteraciones del gen PTEN ocasionan el cuadro clínico de autismo y macrocefalia (17).

Autismo secundario

Se considera autismo secundario cuando se identifica una entidad patológica causal. Las causas son: trastornos genéticos, trastornos congénitos del metabolismo, infecciones congénitas o adquiridas, encefalopatía hipóxico isquémica, y displasias corticales, entre otras (13,16).

Otras causas de autismo

El autismo se ha relacionado con problemas de inmunidad, malnutrición, carencias vitamínicas, alergias alimentarias, intolerancia al gluten, problemas intestinales, disfunción de la tiroides, problemas prenatales, infecciones maternas durante el embarazo, padre o madre de edad avanzada, uso de antiepilépticos (ácido valproico), aislamiento, intoxicación por plomo, intoxicación por mercurio, uso de fármacos durante el embarazo, radiaciones ambientales, epilepsia entre otros (17,18).

Se han encontrado niveles elevados de interleucina 1, citocinas proinflamatorias (Ejemplo factor de necrosis tumoral e interleucina 1 beta), niveles elevados de IgE y de IgG y presencia de anticuerpos contra elementos neuronales. También se ha visto, una asociación entre el autismo y genes de la región del antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6. Se ha detectado en los familiares de los pacientes autistas una prevalencia elevada de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus y tiroiditis (19).

Las infecciones virales prenatales pueden ser causa de autismo, ya que producen corticogénesis anormal, atrofia cerebral, anormalidades del tamaño de los ventrículos y alteración de las células gliales y neuronales, lo cual interfiere en la síntesis de neurotransmisores, sinaptogénesis y dendritización. Además, afecta a varios genes cerebrales que también están involucrados en la patogenia de la esquizofrenia (14).

Se ha demostrado que la edad materna elevada (40 a 44 años) incrementa el riesgo de autismo en los hijos independientemente de la edad del padre, pero si el padre es de edad avanzada el riesgo se eleva si la madre es menor de 30 años (15).

Existen alteraciones de la audición en 8.6% de los pacientes autistas. Además, anormalidades de migración neuronal, incremento del volumen del lóbulo frontal, del lóbulo temporal, del cerebelo y del sistema límbico según se ha observado en estudios de neuroimagen (resonancia magnética y tomografía axial computarizada) (17,20).

Los niños autistas presentan con frecuencia síntomas digestivos y extradigestivos. Los síntomas digestivos incluyen dolor abdominal, distensión abdominal, halitosis, eritema perianal, fisura anal, pirosis, diarrea crónica, flatulencia, sialorrea, vómitos, regurgitaciones, pérdida de peso, rumiación, bruxismo, irritabilidad, disentería, estreñimiento, impactación fecal. También hay alteraciones en las características de las heces en la consistencia, color, olor, presencia de moco o sangre, restos alimentarios y grasa visible. En los niños autistas se han visto inflamación gastrointestinal superior e inferior

con distintos grados de severidad. En los periodos de irritabilidad, se observa insomnio y conductas autoagresivas; estas últimas reacciones descritas se han interpretado como parte de las alteraciones del neurodesarrollo y no como manifestación clínica de enfermedad gastrointestinal (22,23).

Se ha descrito mejoría de los síntomas gastrointestinales con una dieta libre de gluten y caseína. Se ha investigado el papel de los alimentos y los trastornos digestivos en la etiología del autismo; sin embargo, no se ha establecido su influencia (24).

En cuanto a los síntomas extradigestivos están los trastornos respiratorios, neurológicos y dermatológicos, por ejemplo, infección de las vías respiratorias superiores, hay rash en piel, eczemas, dermatitis atópica, prurito. Los signos clínicos más comunes son: pliegue infraorbitario de Dennie Morgan, bolsas negras bajo los ojos, pestañas largas, distensión abdominal, halitosis, eritema perianal, fisura anal, piel reseca, queilitis angular, rinorrea anterior (22,23).

Pruebas de laboratorio (biomarcadores)

Dentro de la comunidad autista se considera que el autismo es un trastorno de la conducta, por ello su diagnóstico se basa en la observación de la misma y su tratamiento se enfoca a mitigar los síntomas conductuales. Un número creciente de estas personas dentro de esta amplia comunidad también saben que existe un componente biomédico igualmente importante en este trastorno que no se puede pasar por alto en el planeamiento de los programas de tratamiento para las personas que tienen autismo (23,24).

Luego de analizar los resultados de numerosos estudios clínicos se concluye que los pacientes autistas están propensos a deficiencias del sistema inmune, estos factores pueden llevar a varias complicaciones que empeoran o causan síntomas de autismo.

En el año 2011, se publicó en el "*Journal of Nutrition and Metabolism*", un estudio titulado "*Nutritional and Metabolic Status of Children with Autism vs Neurotypical Children and the Association with Autism Severity,*" ("Estado nutricional y metabólico de niños con autismo comparados con niños neurotípicos y la asociación con la severidad del autismo"). Este estudio fue desarrollado por importantes investigadores de primer nivel y dirigido por el profesor James Adams de la Arizona State University. El estudio valida lo que algunos clínicos han observado en su práctica durante años, a saber, que los niños con autismo tienen desequilibrios biomédicos que son un factor muy importante en sus síntomas autistas, y que la dieta y suplementación juegan un papel fundamental en el estado del niño al grado de poder llegar a perder su diagnóstico de autismo. En el estudio fueron incluidos un gran número de niños (99) y se investigó un gran abanico de marcadores nutricionales y metabólicos que cuantitativamente indicaron que los niños con autismo tienen un estatus bioquímico único. En el documento los autores aportan igualmente una interpretación de los resultados medidos y explican los test funcionales, a la vez que hacen una comparación con resultados de estudios previos (a favor y en contra). El estudio compara, 55 niños con autismo diagnosticado con 44 niños de control (niños neurotípicos con un arco similar de edades entre 5 y 16 años). Ninguno de los grupos había tomado suplementos nutricionales al menos dos meses antes de iniciarse el estudio. La investigación indica, que los niños con autismo tienen niveles de vitaminas, minerales y la mayoría de amino ácidos, dentro de los rangos de referencia establecidos, pero sin embargo muchos de sus biomarcadores son significativamente diferentes del grupo control. Los biomarcadores son una forma de descubrir insuficiencias funcionales de un nutriente midiendo marcadores en las vías bioquímicas que indican una deficiencia, y comparado con la cantidad actual del nutriente en el organismo (medido en sangre etc.).

Es difícil determinar una agresión al sistema inmune basados simplemente en los síntomas por sí solos, ya que el sistema inmune está influenciado por cientos de diferentes factores, por ejemplo, muchos de los pacientes dentro del Espectro Autista presentan únicamente síntomas de autista, otros tienen eccema, deposición blanda, hiperactividad, erupciones cutáneas, círculos oscuros debajo de los ojos, dolor en los ojos además de los síntomas cognitivos y de comportamiento que se consideran para determinar el diagnóstico, es por eso que el examen de diagnóstico es tan importante para identificar el problema, a menudo el análisis de sangre de rutina no llega a identificar el problema, no obstante el examen biomédico puede determinar más anormalidades específicas para llevar a cabo el respectivo tratamiento (24). Varios exámenes de laboratorio son muy útiles para identificar las más importantes anormalidades bioquímicas a fin de que el tratamiento pueda centrarse en los problemas más importantes.

Las pruebas más importantes en la evaluación inicial son:

1. Perfil general: Hematología, glicemia, BUN, Creatinina, colesterol, triglicéridos, ALT, AST, Calcio, Fósforo, Hierro, Bilirrubina total y fraccionada.

2. Cultivo de heces para hongos, coprocultivo y determinación de parásitos: Es ampliamente conocido que una flora intestinal anormal conlleva a enfermedades. Proyectos de investigación han ligado la función gastrointestinal a la función de otros órganos y sistemas en el cuerpo, tales como la función hepática, neurológica, inmunitaria, etc. Es conocido que la presencia de cantidades abundantes de levaduras en el tracto gastrointestinales genera sustancias tóxicas, que pueden atravesar la barrera hemato encefálica y alterar la función neurológica, provocando lo que se conoce como "cerebro nebuloso", problemas de conducta y dificultades de aprendizaje. A su vez, también es sabido que los subproductos del exceso de bacterias en el tracto gastrointestinal pueden interferir con neurotransmisores y causar fatiga (25).

3. Perfil de hipersensibilidad alimentaria tipo IgG: La Organización Mundial de la Salud estima que existen unos 70 alimentos causantes de alergias alimentarias. Entre los más relevantes se encuentran: Huevos, lácteos, cítricos, frutos del mar y frutos secos. Los primeros son más frecuentes entre los niños pequeños y suelen desaparecer –en la mayoría de los casos- a medida que pasa el tiempo. La alergia a los frutos del mar suele desarrollarse a edad adulta y éste fenómeno es lo que hace realmente complejo el tratamiento de esta condición. La intolerancia alimentaria es aquella respuesta anómala del organismo frente a cualquier alimento o aditivo alimentario, en la que no participa el sistema inmunológico. También conocida como Hipersensibilidad Alimentaria no alérgica, es la incapacidad de nuestro sistema digestivo de procesar algunos alimentos y se debe a la formación de anticuerpos del tipo IgA e IgG, pero no del tipo IgE (Alergia Alimentaria). Etiológicamente, presenta una frecuencia entre 5 y 10 veces superior a la alergia. En este caso, no existe periodo de latencia, de forma que tras la exposición, se produce una reacción microtoxicidad de carácter individual cuyas dianas son los linfocitos, granulocitos y plaquetas de la sangre. El paso de antígenos alimentarios a través de la mucosa intestinal provoca la activación del sistema inmunológico. La cadena de procesos biológicos que constituyen una reacción de este tipo tiene como consecuencia la síntesis de anticuerpos IgG, encargados de neutralizar y depurar a las macromoléculas alimentarias. Este tipo de reacción se produce constantemente sin provocar manifestaciones clínicas relevantes. En algunas ocasiones se produce una reacción exagerada y patológica en la que la formación de inmunocomplejos Ag-Ac es lo suficientemente grande como para saturar los sistemas de depuración celular, bajo estas circunstancias se produce la activación del sistema de complemento y, en consecuencia, el inicio de un proceso inflamatorio responsable de los daños colaterales en los tejidos próximos a la reacción inmunológica, que se manifiesta en múltiples y variados cuadros clínicos. Existen multitud de publicaciones en las que se relacionan la sensibilidad alimentaria o respuesta inmunológica frente a los alimentos, mediada por la formación de anticuerpos IgG y el comportamiento en los niños con síndrome autista y con hiperactividad. La sintomatología asociada es de carácter más leve aunque de duración crónica, y agrupa las siguientes manifestaciones: trastornos gastrointestinales, como dolor y distensión abdominal, vómitos y diarrea, alteraciones respiratorias, dermatitis y eczemas, migraña, fatiga crónica y alteraciones reumáticas (26).

4. Niveles de ácidos orgánicos en orina: El Examen de Ácidos Orgánicos proporciona un "cuadro metabólico" basado en los elementos que el cuerpo desecha en la orina. Estas pequeñas moléculas de ácidos orgánicos son derivados de la actividad celular, la digestión de los alimentos y los ciclos de vida de la flora gastrointestinal, no obstante los ácidos orgánicos en la orina pueden ser tóxicos en determinados niveles o pueden ser simplemente "marcadores" de las vías metabólicas (27).
5. Prueba de metales pesados en pelo: Es considerado el más exacto y fácil para evaluar niveles de oligoelementos en el pelo. Para realizarlo, se emplea una técnica de espectrometría de masa que permite la evaluación de cantidades muy pequeñas del orden de los microgramos y los nanos gramos. El pelo es el medio ideal para la medición de metales tóxicos y esenciales, porque es el único medio que representa almacenaje de elementos durante largos periodos, al crecer, la raíz está bien alimentada por los vasos sanguíneos, y ésta sangre es la que transporta los elementos tóxicos y esenciales presentes en el cuerpo. Estos elementos se incorporan en las proteínas del pelo en proceso de crecimiento, el pelo

los almacena y por lo tanto refleja bien la concentración de estos elementos en el cuerpo. Este examen proporciona la información exacta sobre las interacciones entre nutrientes y metales tóxicos, es económico y la muestra es de fácil obtención (24, 28).

6. Evaluación de inmunodeficiencias: Determinación de niveles de inmunoglobulina A, G y E total, determinación de las subclases de inmunoglobulina G para determinar variaciones en cada una de estas (24).

Conclusiones

Cada paciente es único en cuanto a las características metabólicas y estructurales de su condición, por lo que es fundamental realizar en primer lugar las pruebas de laboratorio correspondientes al perfil de entrada, citadas anteriormente, y posteriormente realizar de ser necesario pruebas más específicas. Los exámenes deben ser solicitados por médicos que pertenezcan al grupo DAN (Defeat Autism Now), los cuales abordan estos trastornos desde la aplicación del tratamiento biomédico (determinación de biomarcadores). Además, es imperiosa la necesidad de establecer un perfil de autismo en los laboratorios clínicos (perfil de entrada), ajustado a las características propias de nuestra población, como por ejemplo pruebas de alergia a los alimentos propios de nuestra dieta (harina de maíz, yuca, queso blanco, pescados de río, etc.) y el establecimiento de rangos o valores de referencia nacionales, al igual que análisis y bases estadísticas de los resultados obtenidos que sean el reflejo de la población autista de nuestro país.

Referencias

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nerv Child 1943;2:217-50
2. Garrido G, Viola L. Criterios actuales para la clasificación de los Trastornos del Espectro Autista. Rev Psyquiatr Urug 2006;70(2):114
3. Posada-De la Paz M, Ferrari-Arroyo MJ, Touriño E, Boada L. Investigación epidemiológica en el Autismo: Una visión integradora. 2005; 40 (Suppl 1): S191-S198
4. Organización Mundial de la Salud. Capitulo F - Trastornos mentales y del comportamiento. Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión, (CIE-10). Ed. Masson. Barcelona, España 1992, 541p.
5. Montiel-Nava C, Peña J A. Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. Autism 2008;12(2)191-202
6. IACAPAP (Asociación Internacional de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, y Profesionales Asociados). Declaración de Venecia sobre Autismo y Trastornos Generalizados del Desarrollo. Ginebra. 1998.
7. Rogel F. Autismo. Gac Med Mex 2005;41(2):143-147
8. Artigas J, Gabau E, Guitart M. El Autismo sindrómico: I. Aspectos generales. Rev Neurol 40(supl1):S143-149
9. Pardo T, Solís E. Aspectos inmunogenéticos del Autismo. Invest Clin 2009;50(3):393-406
10. Gupta A, State M. Autism: Genetics. Rev Bras Psiquiatr 2006;28(supl 1):S29-38
11. Solis E, Delgado W, Borjas L y cols. Análisis molecular del Gen GABRB3 en pacientes con autismo: Estudio exploratorio. Invest Clin 2007;48(2):225-242
12. Hansen R L, Hagerman R J. Contributions of Pediatrics. In Ozonof S,Rogers SJ, Hendren RL, eds. Autism spectrum disorders. Washington: American Psychiatric Publishing 2003 pp. 87-109.
13. Blundell J, Blaiss C, Etherton M y colbs. Nueroligin-1 deletion results in impaired spatial memory and increased repetitive behavior. J Neurosci 2005;40(Supl 1): S191-198
14. Fatemi S. The role of neurodevelopmental genes in infectious etiology of autism. Am J Biochem Biotech 2008;4(2):177-182
15. Mishew N, Williams D. The new neurobiology of autism. Cortex, connectivity and neuronal organization. Arch Neurol 2007;64(7):945-950
16. Cohen D, Pichard N, Tordjman S y colbs. Specific genetic disorders in autism: Clinical contribution towards their identification. J Autism Dev Disord 2005;35(1):103-113
17. Artigas J Autismo y vacunas: ¿Punto final? Rev Neurol 2010;50(supl 3):S91-99
18. Tuchman R. Autism and epilepsy: what has regression got to do with it? Epilepsy Currents2006;6(4):107-111
19. Rapin I, Tuchman R. Autism: Definition, neurobiology, screening, diagnosis. Pediatr Clin North Am 2008;55:1129-1146
20. Fujii E, Morl K, Miyazaki M, Hashimoto T, Harada M, Kagami S. Function of the Frontal Lobe in Autistic Individuals: a Proton Magnetic Resonance

Spectroscopic Study. J Med Invest 2010;57:35-44

21. Page T. Metabolic approaches to the treatment of autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord 2000;30(5):463-469
22. Cubala M. The review of most frequently occurring medical disorders related to an etiology of autism and the methods of treatment. Acta Neurobiol Exp 2010;70:141-146
23. González L. Manifestaciones gastrointestinales en trastornos del espectro autista 2005;36(supl 1):36-38
24. Shaw W Tratamientos biológicos del Autismo y PDD. Greant Plains Laboratory. Kansas, USA 1998
25. Cervera Renut C. Candidiasis crónica, parte II. Revista especializada de Nutrición Renut 2005 Año 1 n°3
26. Artigas J, Gabau E, Guitart M. El autismo sindrómico:II. Sindromes de base genética asociadas a autismo. Rev Neurol 2005;40(supl 1):S151-162
27. Baieli S, Pavone L, Meli C, Flumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. J Autism Dev Disord 2003;33(2):201-204
28. Geier MR, Geier DA. Thimerosal in Childhood Vaccines, Neurodevelopment Disorders and Heart Disease in the United States. J of Am Phys Surg 2006;8(1):6-11