

Guía de buena práctica para la investigación de los trastornos del espectro autista

M. Belinchón-Carmona ^a, M. Posada-De la Paz ^b, J. Artigas-Pallarés ^c, R. Canal-Bedia ^d,
A. Díez-Cuervo ^e, M.J. Ferrari-Arroyo ^f, J. Fuentes-Biggi ^g, J.M. Hernández ^h, A. Hervás-Zúñiga ⁱ,
M.A. Idiazábal-Aletxa ^j, J. Martos-Pérez ^k, F. Mulas ^l, J.A. Muñoz-Yunta ^m, S. Palacios ⁿ,
J. Tamarit ^o, J.R. Valdizán ^p (Grupo de Estudio de los Trastornos del Espectro Autista
del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, España)

BEST PRACTICE GUIDELINES FOR RESEARCH IN AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS

Summary. Introduction. Achieving a better knowledge of autism and other pervasive developmental disorders known as autistic spectrum disorders (ASD), poses a major scientific challenge. These disorders are some of the earliest and most severe psychopathological disorders in infancy; they include an heterogeneous group of conditions; its prevalence rate seems to be continually increasing and they generate a significant social impact. Aims and development. Nowadays, there is a current international agreement on the general requirements to be fulfilled by research projects and the priority areas to be considered when developing ASD high quality research. In Spain, although there are some established research groups with broad experience and expertise in these disorders, public funding opportunities and research development are still scarce. For this reason, the Study Group of the Instituto de Salud Carlos III has generated by consensus some Good Practice Guidelines for Research in ASD. Conclusions. After comparing priorities and recommendations from international reference documents with the results obtained after having carried out an exhaustive bibliographic revision of articles published in autism in the last 30 years by Spanish authors, methodological and ethical recommendations are established. Finally, structural deficiencies to be corrected and emerging research initiatives to be supported are identified. [REV NEUROL 2005; 41: 371-7]

Key words. Autistic disorder. Case control studies. Control groups. Informed consent. Practice guidelines. Recommendations. Registries. Research design. Research ethics.

INTRODUCCIÓN

La comprensión teórica del autismo, de los trastornos generalizados del desarrollo (TGD) y, en general, de los trastornos neu-

ropsiquiátricos evolutivos conocidos como trastornos del espectro autista (TEA), constituye un reto científico de extraordinaria magnitud. Ello es así, entre otras razones, porque estos trastornos:

- Suponen una de las formas más graves y tempranas de alteración psicopatológica infantil (alteran la construcción ontogenética de funciones psicológicas esenciales para la humanización, como la formación de relaciones sociales recíprocas, la comunicación y la imaginación, que habitualmente se desarrollan en los tres primeros años de la vida, y cuya alteración lastra gravemente la adaptación a la vida en la familia, la escuela y la comunidad).
- Presentan una prevalencia que parece ir en aumento en los últimos años (afectan al menos a entre 1 y 2 de cada 1.000 personas, y muestran tasas elevadas de agregación familiar con otros trastornos del desarrollo y del aprendizaje).
- Abarcan un conjunto muy heterogéneo de trastornos (afectan a personas con niveles muy distintos de funcionamiento intelectual, habilidades adaptativas y trastornos asociados).

Hasta el momento, las causas precisas del autismo (esto es, la etiología, la neuropatofisiología y las bases neuropsicológicas de las conductas y funciones afectadas) no son aún totalmente conocidas. Sin embargo, las investigaciones de las últimas décadas permiten concluir de forma inequívoca que el autismo tiene un origen neurobiológico (para ser precisos, orígenes neurobiológicos múltiples o multifactoriales, genéticamente determinados) y que afecta a procesos de diferenciación neuronal y sináptica que tienen lugar en momentos muy tempranos de la ontogénesis cerebral (entre el tercero y séptimo mes del desarrollo embrionario).

Aceptado: 25.04.05.

^a Departamento de Psicología Básica. Facultad de Psicología de la Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Psicología Aplicada de la UAM. Madrid. ^b Unidad del Síndrome del Aceite Tóxico (IIER/ISCIII). Madrid. ^c Unidad de Neuropediatría. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. ^d Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos. Facultad de Educación. Universidad de Salamanca. Salamanca. ^e Asesor médico de las asociaciones PAUTA, JARES y APNA-FESPAU. Comité profesional de Autism Research Review International. San Diego, EE.UU. ^f Técnico superior del IIER/ISCIII. Madrid. ^g Servicio de Psiquiatría Infantojuvenil. Policlínica Gipuzkoa y GAUTENA. San Sebastián. ^h Equipo Específico de Alteraciones Graves del Desarrollo. Consejería de Educación de la Comunidad Autónoma de Madrid. ⁱ Centro de Salud Mental Infantojuvenil. Hospital Mútua de Terrassa. Clínica Universitaria Dexeus. Barcelona. ^j Instituto Neurocognitivo Inicia y Clínica Ntra. Sra. del Pilar. Barcelona. ^k Servicio Diagnóstico de APNA y Centro Leo Kanner. Madrid. ^l Servicio de Neuropediatría. Hospital Infantil la Fe e Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP). Valencia. ^m Unidad de Neuropediatría. Servicio de Neuropediatría. Hospital del Mar. IMAS. Barcelona. ⁿ Asociación Autismo Burgos. Burgos. ^o Departamento de Calidad de FEAPS. ^p Servicio de Neurofisiología Clínica y Unidad de Trastornos del Desarrollo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

Correspondencia: Dra. M.ª José Ferrari Arroyo. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Pabellón 11. Instituto de Salud Carlos III. Sinesio Delgado, 6. E-28029 Madrid. E-mail: mferrari@isciii.es

Agradecimientos. Han contribuido al grupo de estudio, como personas contratadas, Hortensia Alonso, Leticia Boada y Eva Touriño. Al apoyo fundamental de la Obra Social de Caja Madrid se debe sumar la contribución de la Confederación Autismo España, FESPAU y la Asociación Asperger de España, y la decisiva aportación del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III.

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

La investigación científica sobre las causas y los tratamientos más eficaces del autismo ha aumentado de forma significativa en los últimos años, sobre todo en algunos países como Reino Unido o Estados Unidos. Según datos aportados por Chen et al [1], la cantidad aportada en EE. UU. a la investigación sobre autismo por los National Institutes of Health –NIH– pasó de ser de 22 millones de dólares en 1997 a 56 millones en 2002 (a esta cantidad hay que añadir la correspondiente a docenas de proyectos financiados directamente por las asociaciones –privadas– de padres y familiares). Además, tras la celebración, en abril de 1995, de una conferencia sobre ‘El estado de la ciencia en autismo’ auspiciada por el Congreso de EE. UU. [2,3], se puso en marcha un ambicioso programa federal de ayudas a la investigación de calidad sobre autismo que, ya en 1998, permitió la puesta en marcha de 10 proyectos de colaboración multidisciplinar en los que participaron más de 75 investigadores de 25 universidades de EE. UU., Canadá y Gran Bretaña.

En el Estado español el apoyo institucional a la investigación sobre TEA es aún insignificante, aunque existen algunos grupos con amplia experiencia en el campo.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN SOBRE TEA EN ESPAÑA: CONCLUSIONES GENERALES

La valoración que este grupo de trabajo quiere ofrecer acerca de la situación actual de la investigación sobre los TEA en nuestro país está basada en los resultados de una revisión de los artículos publicados por autores españoles en revistas indexadas en las principales bases bibliográficas de datos (hasta julio de 2003), y también en los resultados del análisis de las respuestas de 604 familias de personas afectadas a un cuestionario específicamente diseñado para evaluar la posibilidad de establecer un registro de casos en España y la disposición de las familias a participar en distintos tipos de investigaciones (incluida la creación de un banco de muestras biológicas).

Los resultados completos de estos dos tipos de análisis se encuentran disponibles en la página web del Grupo de Estudio [4] y, en opinión de los miembros de este grupo de trabajo, resultan muy preocupantes en tanto en cuanto que revelan que:

- El importante esfuerzo hecho en las últimas décadas en nuestro país (tanto por las administraciones públicas como por las asociaciones de afectados) para crear servicios de atención especializada dirigidos a las personas con autismo y sus familiares no ha implicado en absoluto el desarrollo paralelo de programas institucionales de fomento de la investigación de calidad sobre los TEA.
- La investigación sobre los TEA en nuestro país carece todavía de líneas específicas de financiación. En las convocatorias nacionales (Programa de Promoción General del Conocimiento, FIS, etc.) de los últimos 10 años no se identifican proyectos financiados, al contrario de lo que viene ocurriendo en otros países. Las instituciones privadas (p. ej., la Fundación La Caixa, Caja Madrid, la Fundación ONCE y las propias asociaciones de afectados) carecen hasta el momento de planes definidos sobre esta patología, si bien se observa cierto interés de carácter muy reciente por parte de alguna de estas instituciones.
- Los grupos de investigación interesados en los TEA y reconocidos institucionalmente (esto es, grupos vinculados a centros públicos de investigación, con acceso a las convocatorias públicas –regionales, nacionales y europeas– de ayu-

das a la investigación) son aún muy reducidos, no trabajan de manera coordinada y tienen poca visibilidad internacional.

- La distancia entre la calidad de la atención actual a las personas con TEA y la calidad de la investigación actual sobre autismo en nuestro país es abismal. Resulta, por tanto, urgente el establecimiento de una ‘política’ activa de apoyo e incentivación a la investigación de los TEA en nuestro país, que permita optimizar las infraestructuras y recursos de investigación ya existentes, y que comprometa a corto y medio plazo a las distintas instituciones implicadas (centros públicos de investigación, asociaciones de afectados y administraciones).
- El análisis de los contenidos y la metodología de las publicaciones analizadas revela que la investigación sobre los TEA en nuestro país es de baja calidad y, en cierto sentido, ‘precientífica’.
- Las publicaciones analizadas en nuestra revisión (401 artículos) se encuadran en enfoques teóricos muy dispares (incluidos algunos –como el psicoanálisis– de dudoso valor científico). La elección de los problemas y métodos de los trabajos se realiza en muchos casos al margen de criterios objetivos de relevancia y validez científica. Los estudios con aportaciones empíricas originales son minoría (16% del total), y en el 32% de estos estudios no llegan a hacerse explícitos los criterios diagnósticos empleados para la selección de los grupos.
- La interpretación de los datos se produce desde contextos teóricos y metodológicos tan alejados que la integración de los datos y conclusiones es, en la práctica, imposible. Los distintos equipos y publicaciones sostienen entre sí una relación ‘colateral’, lo que, como es sabido en filosofía de la ciencia, representa un freno importante para la conquista de conocimiento. Resulta, por tanto, prioritario y urgente salir de esta situación ‘multiparadigmática’, asumir un marco epistemológico ajustado a los estándares científicos imperantes en otros países de nuestro entorno y favorecer relaciones ‘convergentes’ entre investigadores que trabajen desde distintos niveles de análisis (fenomenológico, conductual, cognitivo, neurobiológico, etc.), en el marco de programas de colaboración multidisciplinar de calidad.
- Los estudios que se realizan en nuestro país sobre los TEA implican a una población ‘cautiva’ de participantes –el colectivo de personas afectadas y sus familiares–, pero carecen, en su mayoría, de compromisos éticos explícitos.
- Aunque la Declaración de Venecia [5] establece explícitamente que ‘todas las intervenciones y estudios de investigación sobre los TEA deben ajustarse a los más altos niveles de consideración ética’ y que ‘asimismo, los profesionales tienen la responsabilidad ética de validar sus métodos y promover el avance en el conocimiento’, la mención a consideraciones o compromisos éticos explícitos está llamativamente ausente en la mayoría de los trabajos publicados en nuestro país.

El equipo responsable de este informe valora negativamente esta situación, en la medida en que no garantiza el respeto a los derechos y el bienestar de las personas que colaboran en la realización de estos estudios (personas afectadas y familiares), y que puede comprometer gravemente la disposición de estas mismas personas a participar en investigaciones científicas futuras. Ante esta situación, por tanto, entendemos que resulta prioritario y urgente establecer un código deontológico basado en principios éticos que: a) Regule aspectos fundamentales para la investigación, tales como la justificación del estudio, los beneficios y

riesgos potenciales para los participantes; b) Pueda ser utilizado tanto por los investigadores implicados en estudios sobre TEA en nuestro país como por las instituciones responsables de su realización y/o patrocinio económico; y c) Tome en consideración la opinión al respecto de las propias familias afectadas.

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE CALIDAD SOBRE TEA: CONSENSOS INTERNACIONALES

La investigación científica desarrollada en otros países sobre el autismo ha sido muy productiva desde finales de los años sesenta, gracias fundamentalmente al cambio en la conceptualización teórica del trastorno (que dejó de considerarse una forma de 'psicosis infantil' y pasó a interpretarse como un 'trastorno del desarrollo') y al empleo sistemático de métodos de investigación experimental por parte de grupos influyentes de investigadores en el ámbito anglosajón (que se alejaron así del enfoque psicodinámico dominante en las décadas de 1940 y 1950).

Los estudios sobre autismo han incorporado los cambios teóricos y metodológicos producidos en el último medio siglo en el ámbito de la psicología científica y la neurociencia clínica y básica, y han conseguido incidir de manera significativa en la propia formulación de los modelos explicativos del desarrollo 'típico' o 'normal' de algunas funciones psicológicas (p. ej., las competencias intersubjetivas y mentales). Desde el punto de vista científico, la relevancia teórica de los estudios actuales sobre TEA no parece tener parangón con la de otras condiciones alteradas del desarrollo.

Como se desprende de los trabajos publicados en las revistas de mayor impacto científico y en algunos monográficos recientes [3,6-8] en el momento actual existe un claro consenso internacional acerca de las condiciones generales requeridas para una investigación de calidad sobre los TEA. Dichas condiciones se derivan del reconocimiento de la extraordinaria complejidad funcional de estos trastornos, y subrayan la necesidad de abordar su estudio científico:

- A partir de los modelos teóricos elaborados en el marco de la emergente neurociencia cognitiva del desarrollo.
- Mediante la combinación de estrategias y paradigmas de investigación derivados de distintos niveles de análisis sobre el comportamiento humano (estudios clínicos, cognitivos, de neuroimagen estructural y funcional, farmacológicos, etc.).
- Extremando el rigor metodológico de los estudios y posibilitando su réplica empírica.
- A través de la incorporación de un enfoque epidemiológico.
- Favoreciendo el desarrollo de programas de colaboración interdisciplinar capaces de integrar a investigadores de distintos centros y estratégicamente incorporados a las distintas políticas de servicios.
- Mediante el fomento de la implicación de los colectivos de afectados y sus familiares en el diseño y realización de las investigaciones, y el cumplimiento, por los investigadores, de ciertas garantías éticas.

El consenso internacional es inequívoco también a la hora de identificar líneas prioritarias de investigación en este campo, como muestran los trabajos de Freeman [9], Bristol-Power et al [10], Rumsey et al [11], Medical Research Council [6], Beglinger et al [12], Pelios et al [13], Koegel et al [14] y Tager-Flusberg et al [8,15].

En el ámbito de la investigación básica, las líneas prioritarias incluyen:

- Investigación del funcionamiento neuropsicológico de las personas con TEA desde una perspectiva ontogenética (estudios sobre capacidades y déficit intersubjetivos y mentales, lenguaje y comunicación, procesos de simbolización, imaginación y ficción, déficit y capacidades de función ejecutiva, mecanismos y estilos de procesamiento de la información, y su curso temporal).
- Análisis de los patrones de inicio y evolución temprana del trastorno (estudios retrospectivos sobre el primer año y medio de la vida, análisis de grabaciones familiares de niños posteriormente diagnosticados de autismo, seguimiento temprano de niños considerados como de alto riesgo).
- Diferenciación de subgrupos y subtipos en el espectro (mediante estudios multidimensionales que combinen variables conductuales, neuropsicológicas, evolutivas, médicas y de respuesta al tratamiento).
- Investigación sobre las bases neurobiológicas y fisiopatológicas de los TEA (alteraciones citoarquitectónicas cerebrales –especialmente frontales, cerebelosas y límbicas–, alteraciones neuroquímicas –aumento serotoninérgico, exceso de neuropéptidos, alteraciones dopaminérgicas–, posibles factores precipitantes del trastorno –toxinas, virus, procesos infecciosos, sucesos mediados inmunológicamente– y otros).
- Genética del autismo (estudio de cromosomas 7 y 15, entre otros, y patrones de agregación familiar).
- Estudio de los trastornos comórbidos más frecuentemente asociados al autismo (epilepsia, trastorno obsesivo-compulsivo y otros), y de otras condiciones y trastornos relacionados (síndromes genéticos, trastornos del desarrollo del lenguaje, retraso mental, etc.).
- Estudios sobre factores de riesgo ambiental (específicamente exposiciones a metales pesados y compuestos orgánicos persistentes [COP]).

En el ámbito de la investigación aplicada, los documentos de consenso internacional destacan la prioridad de proyectos dirigidos a:

- Identificar marcadores biológicos e indicadores tempranos que permitan adelantar la detección e intervención.
- Homogeneizar los actuales procedimientos diagnósticos y desarrollar herramientas adaptadas para la evaluación del funcionamiento cognitivo y neuropsicológico, y del nivel de discapacidad, de las personas afectadas.
- Identificar las áreas prioritarias de intervención psicológica y evaluar empíricamente la eficacia de los actuales tratamientos (conductuales, educativos, psicológicos y farmacológicos).
- Desarrollar diseños de intervención clínica, educativa y comunitaria basados en los resultados de la investigación, desde la valoración y delimitación de las necesidades particulares de los distintos individuos afectados.

INVESTIGACIÓN DE CALIDAD SOBRE LOS TEA EN ESPAÑA

Recomendaciones metodológicas

Los estudios con personas con TEA y sus familias (como, en realidad, cualquier estudio científico) deben garantizar su relevancia científica y social e implicar diseños de investigación rigurosos que garanticen la comprobación válida de las hipótesis planteadas y posibiliten la generalización de los resultados obtenidos (validez interna y externa de la investigación).

La investigación de calidad sobre autismo debe respetar, por tanto, las condiciones inherentes a las estrategias y diseños metodológicos elegidos (diseños observacionales y experimentales), pero debe también adoptar algunas precauciones específicas. Estas precauciones vienen impuestas por la heterogeneidad clínica y etiológica de este espectro de trastornos, y conciernen de forma muy especial a la selección de los sujetos participantes en el estudio como ‘casos clínicos’, la elección de los grupos de ‘control’ y la elección de los diseños y pruebas estadísticas que se vayan a utilizar en cada caso.

Recomendaciones metodológicas respecto a la selección de los ‘casos’ de las investigaciones sobre TEA

- Las personas incluidas como participantes en las investigaciones sobre TEA (los ‘casos clínicos’) deben contar con diagnósticos basados en los criterios establecidos por los sistemas internacionales de clasificación en uso (criterios DSM-IV-TR o CIE-10) y, en la medida de lo posible, en procedimientos homologados internacionalmente (p. ej., la entrevista ADI-R). En el caso de programas de investigación multidisciplinar, debe asegurarse que todos los grupos implicados utilizan los mismos criterios y protocolos diagnósticos.
- Dado que las personas con TEA presentan niveles de desarrollo y funcionamiento psicológico, gravedad en la sintomatología clínica y condiciones médicas asociadas muy dispares, su diagnóstico clínico es sólo ‘el punto de partida de la investigación’ [15] y no puede constituir la única variable de selección o agrupación de los participantes. Los investigadores deben justificar la selección de sus grupos y subgrupos aportando información más detallada de los síntomas o dimensiones funcionales relevantes al estudio. La valoración de estas dimensiones y síntomas debe basarse en instrumentos empíricamente validados y, en la medida de lo posible, homologados internacionalmente.
- Los investigadores deben tener especialmente presentes los problemas teóricos y de interpretación de resultados que se derivan de la selección como casos clínicos de personas con TGD y retraso mental asociado, o con TGD y otros trastornos comórbidos.
- Los investigadores también deben controlar, en la medida de lo posible, las variables ‘edad cronológica’, ‘edad mental’ y ‘nivel de desarrollo del lenguaje’ de los individuos participantes en los estudios [16-20]
- Cuando se utilicen técnicas de neuroimagen, los investigadores deberán tener especialmente presentes los problemas de interpretación de resultados que se derivan de la selección como ‘casos clínicos’ de personas con autismo y epilepsia asociada.
- Como en cualquier otro problema, la selección de casos procedentes de una misma población definida por criterios de unidad de exposición es algo fundamental que se pone de manifiesto con toda su importancia en patologías como el autismo, donde el diagnóstico, las variaciones poblacionales de las exposiciones y, por supuesto, la variabilidad genética pueden ser factores de riesgo que interactúen en la aparición del trastorno [21].

Recomendaciones metodológicas respecto a la selección de los ‘grupos de control’ de las investigaciones sobre TEA

- Los estudios sobre el desarrollo psicológico y la maduración cerebral de los niños clínicamente ‘normales’ revelan una variabilidad intersujetos muy marcada, que se acentúa

en las primeras etapas de la vida. Dicha variabilidad dificulta el establecimiento de pautas madurativas normativas, y obliga a extremar la cautela a la hora de utilizar como controles a niños de muy corta edad.

- La investigación psicológica de funciones como el lenguaje o las capacidades de atribución mental están poniendo de manifiesto la inadecuación de algunos supuestos tradicionales sobre la ‘normalidad’ evolutiva de ciertos grupos utilizados habitualmente como controles en las investigaciones sobre autismo (p. ej., personas con síndrome de Down). La elección de los grupos de control adecuados para la comprobación de las hipótesis específicas de cada estudio sobre autismo exige una justificación cuidadosa [22].
- La diversidad de los déficit nucleares del autismo y la presumible etiología multifactorial de sus alteraciones hacen recomendable el empleo de más de un grupo de control/comparación en cada estudio (p. ej., sujetos con desarrollo normal igualados con los casos en edad mental y/o de lenguaje, sujetos con retraso mental o del desarrollo igualados en edad cronológica, etc.).
- El concepto mismo de grupo de ‘control’ ha recibido numerosas objeciones científicas y morales en el ámbito de las investigaciones psicológicas y neurocognitivas, y debería ser sustituido por términos más neutros tales como grupo de ‘cuasi-control’, grupo de ‘comparación’ o grupo de ‘contribución’ [16,23]. Con carácter general, se recomienda que, en las investigaciones sobre autismo y TGD, los grupos de cuasi-control o comparación sean tanto más numerosos cuanto menos homogéneos resulten los grupos experimentales o de ‘casos’.
- Como regla general, y para los estudios etiológicos, se debe seguir la definición general de grupo control, que no es otra que la que supone que dicho grupo control debe tener la misma experiencia que la de los casos (procedencia de una misma población cerrada) en todas aquellas variables que puedan considerarse variables de confusión, de tal modo que sólo se diferencien en la situación de ser caso o no serlo, y en las supuestas variaciones de presentación de los factores de exposición (si procede).

Otras recomendaciones metodológicas para la realización de estudios sobre TEA

- El carácter evolutivo de los TEA exige de los investigadores la adopción de una cierta perspectiva ontogenética en el estudio de las funciones psicológicas y de sus bases neurobiológicas. Metodológicamente, esta exigencia conlleva la recomendación de utilizar diseños evolutivos (estudios de cohortes y longitudinales) siempre que sea posible.
- La heterogeneidad clínica y biomédica de las personas con TEA determina que, para algunos estudios en particular, los trabajos se realicen con grupos con un número muy reducido de sujetos, lo que limita el valor estadístico de los resultados. Ello exige una atención especial del investigador a la hora de seleccionar los estadísticos que se apliquen, y hace recomendable también el uso de técnicas de agrupación y análisis de los datos (p. ej., perfiles que combinen información transversal y longitudinal) [24].
- Para los estudios de variables genéticas y/o de exposición química, por el contrario, se recomienda incluir poblaciones de afectados de gran tamaño, y utilizar herramientas estadísticas que manejen grandes volúmenes de datos, para evitar la estratificación no considerada en el diseño.

Recomendaciones éticas

Las organizaciones de padres y afectados por los TEA deben contribuir activamente a difundir la necesidad de una investigación de calidad sobre estos trastornos, aunar sus esfuerzos para aumentar la sensibilidad y el apoyo financiero de las instituciones a dicha investigación, y colaborar en una captación regulada de participantes en los estudios.

A su vez, los estudios científicos sobre autismo (al igual que todos los estudios que requieren la participación de personas que no pueden otorgar su propio consentimiento) deben ser especialmente cuidadosos con el cumplimiento de ciertos criterios éticos relativos a la justificación de su propia relevancia y necesidad, y a las condiciones de participación en los mismos tanto de las personas con TEA como de sus familiares.

Justificación de la relevancia y viabilidad de la investigación

La solicitud de colaboración o participación en un estudio sobre TEA debe ir directamente dirigida a las personas afectadas y/o sus responsables legales, y estar explícitamente justificada. A continuación se recogen algunos de los indicadores que permiten valorar la calidad y viabilidad de una investigación, y que pueden orientar a los afectados e instituciones en la decisión de participar o no en un estudio determinado.

Algunos indicadores para la valoración de la calidad y viabilidad de los proyectos de investigación sobre TEA son los siguientes:

- El proyecto aborda problemas justificados por las teorías y los resultados de investigaciones científicas previas referidas a los TEA. La propuesta del estudio incluye un apartado comprensivo de antecedentes teóricos, así como referencias bibliográficas actualizadas.
- El proyecto plantea problemas y preguntas bien definidos, formulados en términos operativos.
- El proyecto establece hipótesis y predicciones empíricas claras, y aporta información detallada del método de investigación que ha de seguirse (criterios de selección de los participantes, naturaleza y duración de las tareas o pruebas para las que se pide la colaboración, justificación de la elección de las mismas, recursos materiales y humanos necesarios, tiempo estimado para la finalización del proyecto, etc.).
- El proyecto justifica la utilidad teórica y/o práctica esperada de los resultados obtenidos.
- Los responsables del proyecto aportan alguna acreditación o aval institucional de su competencia investigadora para la realización del mismo (título de doctorado, vinculación contractual con centros o programas de investigación, currículum científico o académico, etc.).
- El proyecto cuenta con financiación externa y/o está enmarcado en los planes de investigación de un centro universitario (facultad, departamento u hospital).
- El proyecto incluye un cronograma de las actividades previstas que resulta compatible con los recursos humanos y materiales de los que se dispone.
- Los investigadores responsables del proyecto definen explícitamente las contrapartidas (informativas, económicas, etc.) que se ofrecen a los participantes por su colaboración.
- El proyecto cuenta con el visto bueno de un *comité* que revisa los aspectos éticos de la investigación.

Minimización de riesgos para los participantes

La investigación de aspectos no directamente clínicos (etiología-

cos, fenomenológicos, evolutivos, fisiopatológicos, etc.) carece, para los participantes, de las ventajas directas que aparentemente tienen los estudios de investigación clínica (su colaboración se justifica tan sólo por su deseo –o el de sus familiares– de contribuir al aumento del conocimiento del trastorno). Por ello, los riesgos derivados de la participación en una investigación se deben analizar cuidadosamente y, por supuesto, minimizar todo lo posible.

Algunos documentos recientes [25] han definido las condiciones que deben guiar la participación de niños en investigaciones. Tales documentos permiten calibrar las ventajas, inconvenientes y riesgos de dicha participación (especialmente, cuando se trata de investigaciones que implican registros de neuroimagen que pueden requerir la sedación de algunos sujetos, la exposición a niveles –aunque sean bajos– de radiación, punciones lumbares, etc.) y podrían servir como guía a este respecto en el ámbito de la investigación de los TEA.

Consentimiento informado y revisión independiente

La autorización escrita para participar en las investigaciones se debe pedir a las personas afectadas y, en caso de que éstas no puedan hacerlo por sí mismas, a sus padres o tutores legales. El rechazo o resistencia de las personas con TEA a colaborar (manifestada verbal o no verbalmente por signos de malestar, ansiedad, etc.) debería suponer la interrupción de la tarea o, en su caso, la búsqueda de condiciones o momentos de evaluación más oportunos. Se deben analizar particularmente las implicaciones que dicha retirada pueden tener para la investigación que exige el almacenamiento de, por ejemplo, muestras de ADN, tejidos, células, etc.

En el proceso de consentimiento informado (que debe ser diferenciado de la mera autorización), los padres y niños afectados, cuando proceda, deben recibir una explicación comprensible del objetivo de la investigación, los procedimientos que se utilizarán, los riesgos y beneficios de tales procedimientos, así como información sobre el carácter voluntario de la participación en el estudio, formas alternativas de colaboración en el mismo y posibilidades de interrumpir la colaboración. Cuando la investigación requiera la realización de entrevistas diagnósticas con los padres u observaciones de los hermanos, se avisará a los padres de que pueden recibir valoraciones diagnósticas sobre ellos mismos y sus hijos que quizá no esperen y que pueden ser indeseables o perturbadoras.

Se deberá informar a los padres también de los procedimientos previstos para proteger la información y datos obtenidos de un modo que garanticen la confidencialidad. También deben comprender las diferencias que existen entre los procedimientos de la investigación y los de la práctica médica habitual (se debe evitar, por ejemplo, que interpreten erróneamente que la participación en un estudio que implica pruebas de neuroimagen puede generarles un informe diagnóstico individualizado). Especiales precauciones habrán de tomarse en los estudios que deban indagar en los antecedentes psiquiátricos de los familiares de la persona con TEA, y en sus hábitos domésticos (p. ej., de alimentación). Cuando alguno de estos familiares se convierta por sí mismo en sujeto experimental, deberá ser informado al respecto y se deberá recabar su conformidad explícita a participar en el estudio.

Idealmente, y con el fin de proteger a los participantes en las investigaciones, todos los proyectos de investigación que impliquen a personas con trastornos y sus familiares, se deben revisar

y aprobar antes de su inicio por un comité de expertos independientes que garantice el respeto a estas recomendaciones éticas básicas.

Carencias estructurales y ámbitos emergentes

La valoración realizada por el grupo responsable de este informe acerca de la investigación realizada hasta la fecha sobre los TEA en nuestro país, al igual que las recomendaciones y prioridades identificadas en los documentos de consenso internacional, revelan con claridad algunas carencias estructurales en nuestro sistema, que deberían ser subsanadas si se quiere mejorar la calidad de las futuras investigaciones sobre los TEA. Los objetivos de mejora más urgentes que se derivan, a nuestro entender, de estas carencias estructurales serían los siguientes:

- La creación de un registro centralizado de casos que genere un banco de datos (clínicos, evolutivos, médicos) protocolizado, a partir del cual poder abordar ciertas preguntas de la investigación epidemiológica y clínica (p. ej., sobre subtipos).
- La creación e incentivación de redes de colaboración entre investigadores de distintos centros y regiones, que optimicen la experiencia de investigación acumulada hasta la fecha en nuestro país y vinculen a los especialistas en proyectos multidisciplinarios sobre la etiología biológica, el funcionamiento cerebral y psicológico, y el curso evolutivo de este grupo de trastornos.
- El establecimiento de alianzas institucionales estratégicas entre centros de investigación y de servicios, que garanticen la viabilidad de proyectos científicos de calidad, permitan la identificación de problemas de investigación de interés común, y faciliten una mayor implicación en el diseño y realización de las investigaciones por parte de los familiares y profesionales que atienden a las personas con TEA.
- La puesta en marcha de programas de formación de especialistas que compartan conocimientos, métodos y datos, se ajusten a los estándares de calidad consensuados internacionalmente (sobre todo, en cuanto al diagnóstico), y participen en proyectos sistemáticos de investigación, tanto básica como aplicada.
- La creación de comités institucionales encargados de la valoración de los proyectos de investigación que impliquen a personas con TEA y sus familias. Tales comités estarían compuestos por expertos en ética y metodología de la investigación, actuarían a instancias de los centros, asociaciones y afectados, o de los propios investigadores, y tendrían como cometidos garantizar la relevancia y viabilidad de las investigaciones, preservar los derechos y garantías de los

participantes (afectados y familiares) y evitar molestias y solapamientos de pruebas innecesarios.

Los datos utilizados en la elaboración de este informe revelan, por otra parte, la existencia en nuestro país de un reducido grupo de autores, que acumulan casi el 50% de la producción bibliográfica española sobre TEA, y que han mostrado un interés continuado por la investigación de estos trastornos desde hace más de una década. Las investigaciones realizadas hasta la fecha por estos autores y grupos permiten identificar ámbitos emergentes de especialización en nuestro país en relación con los TEA que deberían potenciarse si se quieren optimizar los recursos y experiencias generados hasta la fecha (sin que ello signifique, como es obvio, negar el apoyo institucional a otros equipos o líneas de investigación que puedan emerger en el futuro).

Los grupos actuales de especialistas en TEA, en el Estado español, ofrecen un grado considerable de cualificación en los ámbitos temáticos siguientes:

- Funciones psicológicas alteradas en los TEA: estudios observacionales y experimentales sobre atención conjunta, comprensión emocional, habilidades mentales, lenguaje, comunicación y déficit ejecutivos, entre otros, con un enfoque ontogenético.
- Alteraciones neurorradiológicas y neuroquímicas de los TEA: estudios de neurociencia cognitiva con técnicas de neuroimagen.
- Genómica y proteómica del autismo: estudio de la interacción de receptores celulares con fármacos ya conocidos, y de la expresión de dichos receptores en subpoblaciones específicas y clínicamente diferenciadas de afectados); creación de bases de ADN en diferentes comunidades autónomas.
- Evaluación y diagnóstico biomédico de los TEA: desarrollo y validación de métodos.
- Valoración empírica de programas: intervenciones conductuales, educativas, psicológicas y farmacológicas.
- Epidemiología de otras enfermedades raras, en colaboración con centros internacionales.
- Modelización animal y en redes neuronales.

RECOMENDACIONES

La investigación sobre TEA en nuestro país requiere un cambio cualitativo y un impulso institucional coordinado para eliminar los lastres que vienen frenando su desarrollo. El presente documento señala los elementos que, a nuestro entender, deberían concitar los principales esfuerzos, y confía en resultar de utilidad para los investigadores, familiares e instituciones que participan en las futuras investigaciones sobre TEA en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen DT, Miller FG, Rosenstein DL. Ethical aspects of research into the etiology of autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003; 9: 48-53.
2. Bristol MM, Cohen DJ, Costello EJ, Denckla M, Eckberg TJ, Kallen R, et al. State of the science in autism: report to the National Institutes of Health. *J Autism Dev Disord* 1996; 26: 121-54.
3. Bristol MM, McIlvane W, Alexander D. Autism research: current context and future direction. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998; 4: 61-4.
4. GETEA. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. URL: http://iier.isciii.es/autismo/html/aut_poscm.htm. Fecha de la última consulta: 16.02.2005.
5. 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. URL: <http://www.autismo.com/scripts/articulo/smuestra.idc?n=venecia>. Fecha última consulta: 01.02.2005.
6. Medical Research Council. Review of autism research. Epidemiology and causes. Londres, 2001. URL: http://www.mrc.ac.uk/index/public-interest/public-topical_issues/public-autism_main_section/public-autism_review.htm. Fecha última consulta: 12.03.2005.
7. Working Party on Research on the mentally incapacitated. The ethical conduct of research on the mentally incapacitated. London: UK Medical Research Council; 1991.
8. Tager-Flusberg H, Joseph R, Folstein S. Current directions in research on autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 21-9.
9. Freeman BJ. Guidelines for evaluating intervention programs for children with autism. *J Autism Dev Disord* 1997; 27: 641-51.

10. Bristol-Power MM, Spinella G. Research on screening and diagnosis in autism: a work in progress. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 435-8.
11. Rumsey JM, Ernst M. Functional neuroimaging of autistic disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 171-9.
12. Beglinger LJ, Smith TH. A review of subtyping in autism and proposed dimensional classification model. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 411-22.
13. Pelios LV, Lund SK. A selective overview of issues on classification, causation and early intensive behavioral intervention for autism. *Behav Modif* 2001; 25: 678-97.
14. Koegel R, Koegel L, McNERNEY EK. Pivotal areas in intervention for autism. *J Clin Child Psychol* 2001; 30: 19-32.
15. Tager-Flusberg H. Developmental disorders of genetic origin. In De Haan M, Johnson M, eds. *The cognitive neuroscience of development*. Hove, UK: Psychology Press; 2003.
16. Charman T. Matching preschool children with autism spectrum disorders and comparison children for language ability: methodological challenges. *J Autism Dev Disord* 2004; 34: 59-64.
17. Mervis C, Klein-Tasman BP. Methodological issues in group-matching designs: α levels for control variable comparisons and measurement characteristics of control and target variables. *J Autism Dev Disord* 2004; 34: 7-17.
18. Mottron L. Matching strategies in cognitive research with individuals with high-functioning autism: current practices, instrument biases, and recommendations. *J Autism Dev Disord* 2004; 34: 19-27.
19. Jarrold C, Brock J. To match or not to match? Methodological issues in autism-related research. *J Autism Dev Disord* 2004; 34: 81-6.
20. Shaked M, Yirmiya N. Matching procedures in autism research: evidence from meta-analytic studies. *J Autism Dev Disord* 2004; 34: 35-40.
21. Szatmari P, Zwaigenbaum L, Bryson S. Conducting genetic epidemiology studies of autism spectrum disorders: issues in matching. *J Autism Dev Disord* 2004; 34: 49-57.
22. Denckla MB. Interpretations of a behavioral neurologist. In Broman SH, Grafman J, eds. *Atypical cognitive deficits in developmental disorders*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1994. p. 283-95.
23. León O, Montero I. *Métodos de investigación en psicología y educación*. 3 ed. Madrid: McGraw-Hill; 2003.
24. Bates E, Appelbaum M. Methods of studying small samples: issues and examples. In Broman SH, Grafman J, eds. *Atypical cognitive deficits in developmental disorders*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1994. p. 245-80.
25. US Department of Health and Human Services. Protection of human subjects/ Protection for children involved as subjects in research. 2001. URL: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>. Fecha última consulta: 01.03.2005.

GUÍA DE BUENA PRÁCTICA PARA LA INVESTIGACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

Resumen. Introducción. La comprensión del autismo y de los trastornos generalizados del desarrollo, conocidos como trastornos del espectro autista (TEA), constituye un reto científico de extraordinaria magnitud. Suponen formas graves y tempranas de alteración psicopatológica infantil, presentan una prevalencia en continuo aumento, abarcan un conjunto heterogéneo de trastornos y tienen un impacto social significativo. Objetivos y desarrollo. Actualmente existe un consenso internacional sobre de las condiciones requeridas para una investigación de calidad en los TEA y sobre las líneas prioritarias de investigación en este campo. En el Estado español, aunque existen algunos grupos con amplia experiencia investigadora en estos trastornos, el apoyo institucional y el desarrollo de la investigación sobre los TEA son aún limitados. Por este motivo, el Grupo de Estudio del Instituto de Salud Carlos III ha estimado necesario elaborar y consensuar una guía de buena práctica para la investigación. Conclusiones. Al comparar las recomendaciones y prioridades identificadas en los documentos internacionales de referencia con los resultados del análisis metodológico de los trabajos localizados tras la exhaustiva revisión bibliográfica de los artículos publicados en España en los últimos 30 años, se realiza una serie de recomendaciones sobre las líneas metodológicas y éticas que han de seguirse, las carencias estructurales que se deberían subsanar y los ámbitos emergentes de investigación en España. [REV NEUROL 2005; 41: 371-7]

Palabras clave. Autismo. Consentimiento informado. Estudios de casos y controles. Ética en investigación. Grupos control. Guía de buena práctica. Proyectos de investigación. Sistema de registros.

GUIA DE BOAS PRÁTICAS PARA A INVESTIGAÇÃO DAS PERTURBAÇÕES DO ESPECTRO AUTISTA

Resumo. Introdução. A compreensão do autismo e das perturbações generalizadas do desenvolvimento, conhecidas como perturbações do espectro autista (PEA), constitui um desafio científico de extraordinária magnitude. Pressupõem formas graves e precoces de alterações psicopatológicas infantis, apresentam uma prevalência em contínuo aumento, abarcam um conjunto heterogéneo de perturbações e têm um impacto social significativo. Objectivos e desenvolvimento. Actualmente existe um consenso internacional acerca das condições requeridas para uma investigação de qualidade nas PEA e sobre as linhas prioritárias de investigação neste campo. No Estado espanhol, embora existam alguns grupos com ampla experiência investigadora nestas perturbações, o apoio institucional e o desenvolvimento da investigação sobre as PEA são ainda limitados. Por este motivo, o Grupo de Estudo do Instituto de Saúde Carlos III estimou ser necessário elaborar e tornar consensual uma guia de boa prática para a investigação. Conclusões. Ao comparar as recomendações e prioridades identificadas nos documentos internacionais de referência com os resultados da análise metodológica dos trabalhos localizados após uma exhaustiva revisão bibliográfica dos artigos publicados em Espanha nos últimos 30 anos, tem sido realizada uma série de recomendações sobre as linhas metodológicas e éticas que deverão ser seguidas, as carencias estruturais que deveriam ser melhoradas e os âmbitos emergentes de investigação em Espanha. [REV NEUROL 2005; 41: 371-7]

Palavras chave. Autismo. Consentimento informado. Estudos de casos controlo. Ética em investigação. Grupos de controlo. Guia de boa prática. Projectos de investigação. Sistema de registos.