

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

Grupo de Estudio de los TEA del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, España

BELINCHÓN CARMONA, MERCEDES. Departamento de Psicología Básica, Facultad de Psicología y Centro de Psicología Aplicada de la Universidad Autónoma de Madrid.

POSADA DE LA PAZ, MANUEL. Unidad del Síndrome de Aceite Tóxico (IIER)/ISCIII. Director del Grupo de Estudio.

ARTIGAS I PALLARÉS, JOSEP. Unidad de Neuropediatría, Hospital de Sabadell y Corporació Sanitària Parc Tauli, Sabadell.

CANAL BEDIA, RICARDO. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos de la Facultad de Educación de la Universidad de Salamanca.

DÍEZ CUERVO, ÁNGEL. Asesor médico de las Asociaciones PAUTA, JARES y APNA-FESPAU y Miembro del Comité Profesional de "Autism Research Review International" (San Diego, EE.UU.).

FERRARI ARROYO, MARÍA JOSÉ. Técnico Superior del IIER/ISCIII.

FUENTES BIGGI, JOAQUÍN. Servicio de Psiquiatría Infanto-Juvenil. Policlínica Gipuzkoa, y GAUTENA. San Sebastián. Coordinador del Grupo de Estudio.

HERNÁNDEZ, JUANA MARÍA. Equipo Específico de Alteraciones Graves del Desarrollo de la Consejería de Educación de la Comunidad Autónoma de Madrid.

HERVÁS ZÚÑIGA, AMAIA. Centro de Salud Mental Infanto-juvenil del Hospital Mutua de Terrassa y Clínica Universitaria Dexeus de Barcelona.

IDIAZÁBAL ALETXA, MARÍA ÁNGELES. Instituto Neurocognitivo Incia y Clínica Ntra. Sra. del Pilar. Barcelona.

MARTOS PÉREZ, JUAN. Servicio de Diagnóstico de APNA y Centro Leo Kanner, Madrid.

MULAS DELGADO, FERNANDO. Servicio de Neuropediatría del Hospital de la Fe. Valencia.

MUÑOZ YUNTA, JOSÉ ANTONIO. Sección de Neuropediatría del Hospital del Mar de Barcelona y Centro de Neuropsicobiología, Barcelona.

PALACIOS, SIMONA. Asociación Autismo Burgos.

TAMARIT CUADRADO, JAVIER. Departamento de Calidad de FEAPS.

VALDIZÁN USÓN, JOSÉ RAMÓN. Servicio de Neurofisiología clínica y Unidad de Trastornos del Desarrollo del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

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 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.

Guía de Buena Práctica para la Investigación de los Trastornos del Espectro Autista (TEA)

M. Belinchón, M. Posada de la Paz, J. Artigas, R. Canal, A. Díez-Cuervo, M.J. Ferrari, J. Fuentes, J.M. Hernández, A. Hervás, M.A. Idiazábal, J. Martos, F. Mulas, J.A. Muñoz-Yunta, S. Palacios, J. Tamarit, J.R. Valdizán.

RESUMEN

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.

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.

Comparando 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 recomiendan líneas metodológicas y éticas a seguir, carencias estructurales que deberían ser subsanadas y ámbitos emergentes de investigación en España.

PALABRAS CLAVE

Autismo. Estudios de Casos y Controles. Grupos control. Consentimiento informado. Guía de Buena Práctica. Sistema de Registros. Proyectos de investigación. Ética en Investigación.

SUMMARY

Understanding of autism and other pervasive developmental disorders known as Autistic Spectrum Disorders (ASD), poses a major scientific challenge. They 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.

There is a current international agreement on the general requirements to be fulfilled and the priority areas to be considered when developing ASD high quality research. In Spain, although there are some research groups with broad experience 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.

After comparing priorities and recommendations from international reference documents, with the results obtained after exhaustive bibliographic revision of articles published in Spain in the last 30 years, methodological and ethical recommendations are established. Finally, structural deficiencies to be corrected and emerging research initiatives to be supported are identified.

KEY WORDS

Autistic disorder. Case control studies. Control Groups. Informed Consent. Practice Guidelines. Recommendations. Registries. Research design. Research Ethics.

PALABRAS DE CABECERA.- Guía de Buena Práctica para la Investigación de los TEA.

INTRODUCCIÓN

La comprensión teórica del autismo, de los trastornos generalizados del desarrollo y, en general, de los trastornos neuropsiquiátricos evolutivos conocidos como "Trastornos del Espectro Autista" (en adelante 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 3 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 (i.e., 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).

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 EEUU. Según datos aportados por Chen, Miller y Rosenstein (2003) [1], la cantidad aportada en EEUU 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 los Estados Unidos de América (Bristol et al, 1996 [2], y Bristol, McIlvane y Alexander, 1998 [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 diez proyectos de colaboración multidisciplinar en los que participaron más de 75 investigadores de 25 universidades de Estados Unidos, 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.

LA 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 607 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 Instituto: <http://iier.isciii.es/autismo> y, en opinión de los miembros de este grupo de trabajo, resultan muy preocupantes en tanto en cuanto revelan que:

- 1) *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 diez 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 estas instituciones.

Los grupos de investigación interesados en los TEA y reconocidos institucionalmente (i.e., grupos vinculados a centros públicos de investigación, con acceso a las convocatorias públicas -regionales, nacionales y europeas- de ayudas 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).

- 2) *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.

- 3) *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 [4] 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 o el consentimiento informado; (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 60, gracias fundamentalmente al cambio en la conceptualización teórica del trastorno (que dejó de ser considerado 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 los años 40 y 50 del pasado siglo).

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 mentalistas). 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 (Bristol, McIlvane y Alexander, 1998 [3], Medical Research Council, 2001 [5] y 2003 [6], Tager-Flusberg, Joseph y Folstein, 2001 [7]), 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) Partiendo de los modelos teóricos elaborados en el marco de la emergente Neurociencias cognitivas del desarrollo.
- (b) Combinando 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.).
- (c) Extremando el rigor metodológico de los estudios y posibilitando su réplica empírica.
- (d) Incorporando un enfoque epidemiológico.
- (e) Favoreciendo el desarrollo de programas de colaboración interdisciplinar capaces de integrar a investigadores de distintos centros y estratégicamente integrados en las distintas políticas de servicios.
- (f) Favoreciendo 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 (1997) [8], Bristol-Power y Spinella (1999) [9], Rumsey y Ernst (2000) [10], Medical Research Council (2001) [5], Tager-Flusberg, Joseph y Folstein (2001) [7], Beglinger y Smith (2001) [11], Pelios y Luna (2001) [12], Koegel, Koegel y McNeerney (2001) [13], Tager-Flusberg (2003) [14].

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

- (a) Investigación del *funcionamiento neuropsicológico de las personas con TEA desde una perspectiva ontogenética* (estudios sobre capacidades y déficits intersubjetivos y mentalistas, lenguaje y comunicación, procesos de simbolización, imaginación y ficción,

- déficits y capacidades de función ejecutiva, mecanismos y estilos de procesamiento de la información, y su curso temporal).
- (b) 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).
 - (c) Diferenciación de *subgrupos y subtipos en el espectro* (mediante estudios multidimensionales que combinen variables conductuales, neuropsicológicas, evolutivas, médicas y de respuesta al tratamiento).
 - (d) 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).
 - (e) *Genética del autismo* (estudio de cromosomas 7 y 15, entre otros, y patrones de agregación familiar).
 - (f) 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.).
 - (g) 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:

- (h) Identificar *marcadores biológicos e indicadores tempranos* que permitan adelantar la detección e intervención.
- (i) 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.
- (j) Identificar las áreas prioritarias de intervención psicológica y evaluar empíricamente la eficacia de los actuales *tratamientos* (conductuales, educativos, psicológicos, farmacológicos).
- (k) 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 (I): 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 permitan 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 cautelas específicas. Estas cautelas 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" (ver Tabla I), la elección de los grupos de "control" (Tabla II), y la elección de los diseños y pruebas estadísticas a utilizar en cada caso (Tabla III).

TABLA I: 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, severidad en la sintomatología clínica y condiciones médicas asociadas muy dispares, su diagnóstico clínico es sólo "el punto de partida de la investigación"(Deckla, 1994 [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 (Charman, 2004 [16], Mervin y Klein-Tasman, 2004 [17], Mottron, 2004 [18], Jarrold y Brock, 2004 [19], Shaked y Yirmiya, 2004 [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 (Szatmari et al, 2004 [21]).

**TABLA II:
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 inter-sujetos 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 mentalista 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 (Deckla, 1994 [15]).

- La diversidad de los déficits 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" (León y Montero, 2003 [22] y Deckla, 1994 [15]). 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 ser consideradas 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).

TABLA III:

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 a aplicar, y hace recomendable también el uso de técnicas de agrupación y análisis de los datos (p.ej., perfiles que combinen información transversal y longitudinal) (Bates y Appelbaum, 1994 [23]).
- 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, evitando la estratificación no considerada en el diseño.

INVESTIGACIÓN DE CALIDAD SOBRE LOS TEA EN ESPAÑA (II): 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.

(a) *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. 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 dado se recogen en la Tabla IV.

TABLA IV:

Algunos indicadores para la valoración de la calidad y viabilidad de los proyectos de investigación sobre TEA.

- 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* a seguir (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.

(b) *Minimización de riesgos para los participantes.*

La investigación de aspectos no directamente clínicos (etiológicos, 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 deben ser cuidadosamente analizados y, por supuesto, minimizados todo lo posible.

Algunos documentos recientes (US Department of Health and Human Services, 2001

[24]) 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.

(c) *Consentimiento informado y revisión independiente.*

La autorización escrita a 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. Deben ser particularmente analizadas 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.

Los padres deberán ser informados 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 (evitando, 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 recabada 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, deberían ser revisados y aprobados antes de su inicio por un Comité de expertos independientes que garantice el respeto a estas recomendaciones éticas básicas.

INVESTIGACIÓN DE CALIDAD SOBRE LOS TEA EN ESPAÑA (III): 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:

- (a) 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).
- (b) 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 multidisciplinares sobre la etiología biológica, el funcionamiento cerebral y psicológico, y el curso evolutivo de este grupo de trastornos.

- (c) 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.
- (d) 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.
- (e) 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 ser potenciados 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 mentalistas, lenguaje, comunicación y déficits ejecutivos, entre otros, con un enfoque ontogenético).
- *Alteraciones neuroradiológicas 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 participen en las futuras investigaciones sobre TEA en nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen DT, Miller FG y Rosenstein DL. Ethical aspects of research into the etiology of autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2003; 9:48-53.
2. Bristol M, Cohen D, Costello E et al. State of the science in autism: Report to the National Institutes of Health. *J Autism Dev Disord.* 1996; 26:121-154.
3. Bristol M, McIlvane W y Alexander D. Autism research: Current context and future direction. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 1998; 4: 61-64.
4. ACAPAP. Declaración de Venecia. Disponible en: (<http://www.autismo.com/scripts/articulo/smuestra.idc?n=venecia>).
5. Medical Research Council. Review of autism research. *Epidemiology and causes.* 2001.
6. Medical Research Council. The ethical conduct of research on the mentally incapacitated. 2003.
7. Tager-Flusberg H, Joseph R y Folstein S. Current directions in research on autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001; 7: 21-29.
8. Freeman BJ . Guidelines for evaluating intervention programs for children with autism. *J Autism Dev Disord.* 1997; 27: 641-651.
9. Bristol-Power M y Spinella G . Research on screening and diagnosis in autism: A work in progress. *J Autism Dev Disord.* 1999; 29: 435-438.
10. Rumsey J y Ernst M. Functional neuroimaging of autistic disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000; 6: 171-179.
11. Beglinger L y Smith T. A review of subtyping in autism and proposed dimensional classification model. *J Autism Dev Disord.* 2001; 31: 411-422.
12. Pelios L y Lund S. A selective overview of issues on classification, causation and early intensive behavioral intervention for autism. *Behav Modif.* 2001; 25: 678-697.
13. Koegel R, Koegel L y McNeerney E . Pivotal areas in intervention on autism. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2001; 30: 19-32.
14. Tager-Flusberg H. Developmental disorders of genetic origin. En M. de Haan y M. Johnson (Eds.), *The cognitive neuroscience of development.* Hove, UK: Psychology Press. 2003.
15. Deckla MB. Interpretations of a behavioral neurologist. En S.H. Broman y J. Grafman (Eds.), *Atypical cognitive deficits in developmental disorders.* Hillsdale, NJ: LEA. 1994.
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 y Klein-Tasman B. 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 y Brock J. To match or not to match? Methodological issues in autism-related research. *J Autism Dev Disord.* 2004; 34: 81-86.
 20. Shaked M y 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 y Bryson S. Conducting genetic epidemiology studies of autism spectrum disorders: Issues in matching. *J Autism Dev Disord.* 2004; 34: 49-57.
 22. León O y Montero I. *Métodos de investigación en Psicología y Educación.* Madrid: McGraw-Hill (3ª ed.). 2003.
 23. Bates E y Appelbaum M. Methods of studying small samples: Issues and examples. En S. Broman & J. Grafman (Eds.), *Atypical cognitive deficits in developmental disorders.* Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1993: 245-280.
 24. U.S. Department of Health and Human Services. *Protection of Human Subjects/Protection for Children Involved as Subjects in Research.* 2001.