



## INSTITUTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

### AMI-TEA - INVESTIGACIÓN | NEWSLETTER

## Resultados principales de las investigaciones en relación con la línea TEA

Las personas diagnosticadas de un Trastorno del Espectro Autista, (TEA), con frecuencia presentan de forma asociada trastornos somáticos y problemas de salud relevantes que requieren de una atención especializada, coordinada y multidisciplinar.

Además de las dificultades de accesibilidad y de adaptación al contexto sanitario no adaptado de las personas con TEA, en las últimas décadas se han puesto cada vez más de manifiesto los problemas de salud específicos que aparecen en estas personas.

La insuficiencia en la atención médica específica recibida por las personas con Trastornos del Espectro Autista, junto con sus particularidades comportamentales y de relación social, hicieron que se pusiese en marcha el "Programa AMITEA", que inició su actividad el 1 de abril de 2009 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

El programa atiende a la población con TEA de la Comunidad de Madrid, y su objetivo general es facilitar el acceso a los servicios sanitarios especializados y los procesos dependientes o derivados de ellos (pruebas complementarias, ayudas técnicas especiales, etc.), así como mejorar la coordinación con los recursos no sanitarios en la atención a la salud de las personas con TEA.

Los objetivos específicos son evaluar el estado de salud de las personas con autismo, realizando un adecuado diagnóstico diferencial somático y psiquiátrico de cualquier descompensación sintomática. También, conocer en profundidad las características particulares de los pacientes con autismo a pesar de sus peculiaridades comunicativas. Por último, facilitar la atención sanitaria especializada a los pacientes autistas, informando de las características generales e individuales de los pacientes con TEA y formando a los especialistas médicos implicados en su tratamiento para su mejor atención.

# ÍNDICE

- ❖ Solapamiento autismo y esquizofrenia
- ❖ Aspectos fenotípicos en TEA
- ❖ Neuroimagen en TEA
- ❖ Descubrimiento de genes candidatos de autismo. Variantes raras.
- ❖ Riesgo poligénico en autismo
- ❖ Aspectos fenotípicos y su relación con factores de riesgo genéticos y ambientales
- ❖ Eje intestino-cerebro
- ❖ Farmacología en TEA- Ensayos clínicos y otros
- ❖ Otros. Visibilidad y transferencia social
- ❖ Hacia una medicina más personalizada
- ❖ Reflexiones teóricas

Desde el Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón consideramos que la investigación debe estar imbricada de forma natural en la asistencia, para nutrirse mutuamente de forma bidireccional y muy ágil.

Por un lado, para trasladar a la clínica los hallazgos relevantes de la investigación propia y ajena, lo que se puede hacer solo si se está al día y de forma continua revisando la literatura relevante, y por otro lado para plantear al entorno de investigación las preguntas científicas que surgen cada día en el quehacer clínico y seleccionar algunas para su profundización y estudio riguroso.

Desde AMITEA hemos impulsado de forma muy fuerte la investigación, fundamentalmente traslacional, dedicando recursos humanos, solicitando becas de investigación, personal de investigación, implicándonos en el desarrollo de tesis doctorales e investigaciones multicéntricas nacionales e internacionales, en nuestro afán de participar del aumento del conocimiento de los TEA desde una perspectiva científica, y la mayoría de las veces, en sus aspectos neurobiológicos. Resumimos en esta newsletter algunos de los hallazgos más relevantes publicados hasta la fecha.

***"La ciencia tiene el poder de mejorar la vida de todos. Negarle el conocimiento a una parte o partes de la población es un castigo que les impedirá alcanzar su máximo desarrollo"***



**Sitio web:**  
<http://www.hgugm.es/ua>



**Contacto:**  
91 426 93 96  
91 586 81 35



**Correo electrónico:**  
[amitea.hgugm@salud.madrid.org](mailto:amitea.hgugm@salud.madrid.org)



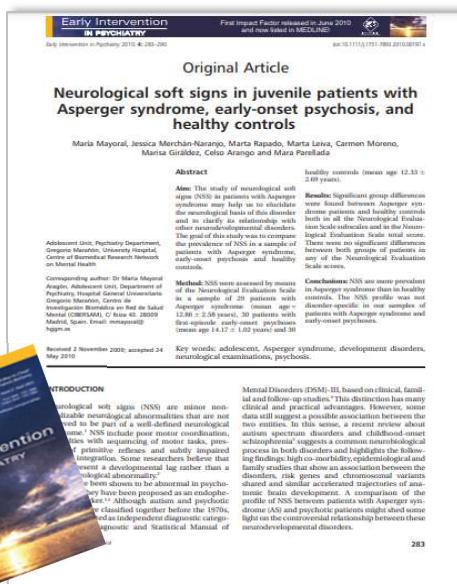
Como acción inicial durante la puesta en marcha de las investigaciones, fue necesario revisar la evidencia existente sobre la neurobiología de los TEA.

En ese contexto se publica una revisión en la que se describe la biología de los TEA como un conjunto de trastornos del neurodesarrollo con inicio muy temprano en la vida y una etiología compleja, heterogénea y multifactorial.

Parellada M, Penzol MJ, Pina L, Moreno C, González-Vioque E, Zalsman G, Arango C. The neurobiology of autism spectrum disorders. Eur Psychiatry. 2014 Jan;29(1):11-9



## Solapamiento autismo y esquizofrenia



*Mayoral M, Merchán-Naranjo J, Rapado M, Leiva M, Moreno C, Giráldez M, Arango C, Parellada M. Neurological soft signs in juvenile patients with Asperger syndrome, early-onset psychosis, and healthy controls. Early Interv Psychiatry. 2010 Nov;4(4):283-90.*

La línea de investigación en autismo del grupo surgió inicialmente de los estudios de primeros episodios psicóticos de inicio temprano, a raíz de la observación del solapamiento en algunos casos de TEA de alto funcionamiento y cuadros psicóticos durante la adolescencia. De los estudios de solapamiento neurobiológico entre autismo y esquizofrenia se ha podido extraer alguna información de corte genético, de estructura cerebral y de signos neurológicos menores.

Las bases neurobiológicas de los TEA estuvieron en cuestionamiento hasta hace solamente 1 ó 2 décadas. En los primeros trabajos en nuestro grupo, y procediendo de investigación en psicosis, estudiamos la presencia de signos neurológicos menores (SNM), desde hacia mucho tiempo descritos en esquizofrenia, en nuestra muestra de autismo sin discapacidad intelectual (TEA-SDI). Observamos que la presencia de SNM en nuestra muestra era equivalente a la existente en el grupo de adolescentes con trastornos psicóticos y significativamente mayor a la existente en controles sanos, lo que constituía un marcador claro de alteraciones en el neurodesarrollo.



Gracias a una beca europea, ahondamos en los aspectos genéticos comunes entre autismo y psicosis de inicio temprano, y estudiamos específicamente las variantes en genes que codifican para las proteínas de andamiaje de las neuronas glutamatérgicas, fundamentales para la transferencia de información en las redes intracelulares. De la revisión realizada se concluye que ambos trastornos comparten estar asociados con mutaciones puntuales y CNVs en genes relacionados con las proteínas de andamiaje implicadas en la densidad postsináptica, apoyando de nuevo los mecanismos de neurodesarrollo anómalo en ambos grupos de trastornos.

**Soler J, Fañanás L, Parellada M, Krebs MO, Rouleau GA, Fatjó-Vilas M. Genetic variability in scaffolding proteins and risk for schizophrenia and autism-spectrum disorders: a systematic review. *J Psychiatry Neurosci.* 2018 Jul;43(4):223-244**

Review Paper

**Genetic variability in scaffolding proteins and risk for schizophrenia and autism-spectrum disorders: a systematic review**

Jordi Soler, MSc; Lourdes Fañanás, MD, PhD; Mara Parellada, MD, PhD; Marie-Odile Krebs, MD, PhD; Guy A. Rouleau, MD, PhD; Mar Fatjó-Vilas, PhD

Scaffolding proteins represent an evolutionary solution in controlling the specificity of information transfer in intracellular networks. They are highly concentrated in complexes involved in specific subcellular localization. One of these complexes is the postsynaptic density of the neuron, where scaffolding proteins are involved in synaptic plasticity and the prevention of glutamate receptor overactivation, trafficking and signaling, and dendrite structure and function. Most scaffolding proteins can be grouped into 4 main families: discs large (DLG), disc-large-associated protein (DLAP), Shank and Homer. Owing to the importance of scaffolding proteins in postsynaptic density, they have been implicated in the pathophysiology of a variety of psychiatric disorders, including schizophrenia and autism-spectrum disorders, including schizophrenia and autism-spectrum disorders. Such evidence, together with the clinical, neurobiological and genetic overlap described between schizophrenia and autism-spectrum disorders, suggest that alteration of scaffolding proteins dynamics could be part of the pathophysiology of both. However, despite the potential importance of scaffolding proteins in these psychiatric conditions, there is a lack of systematic reviews that have analyzed the evidence in this field. The aim of this review is to follow the following goals: to systematically analyze the literature in which common and rare genetic variants (single nucleotide polymorphisms, single nucleotide variants and copy number variants) in the scaffolding family genes are associated with the risk for either schizophrenia or autism-spectrum disorders; to explore the implications of the reported genetic variants for gene expression and/or protein function; and to discuss the relevance of these genetic variants to the clinical phenotype, clinical and cognitive traits of schizophrenia and autism-spectrum disorders.

Introduction

Schizophrenia and autism-spectrum disorders are neurodevelopmental disorders that have an estimated prevalence of approximately 1% and 2.5%, worldwide, respectively,<sup>1,2</sup> and have profound human and economic consequences.<sup>3</sup> Schizophrenia and autism-spectrum disorders were originally separated in the Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders, third edition (DSM-III).<sup>4</sup> However, evidence has been accumulating to suggest that they may partially overlap in terms of clinical presentation, cognitive and behavioral features, and that they may have some common etiological roots.<sup>5</sup> Regarding their clinical expression, some authors have proposed that they share some common features, which can be construed more broadly as deficits in social communication and motivation, which are also found in people with autism-spectrum disorders.<sup>6</sup> Similarly, the grossly disorganized

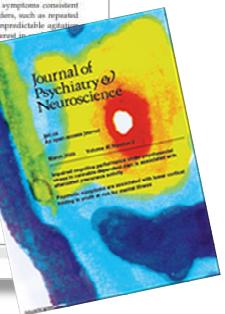
and/or abnormal motor behaviour described in schizophrenia includes a number of signs and symptoms consistent with those of autism-spectrum disorders, such as repeated stereotyped movements, social withdrawal, unpredictable agitation and decreased interaction with or interest in the environment.<sup>7,8</sup> The disorders also share some common pathophysiological mechanisms, such as the involvement of the limbic-striatal-thalamo-cortical circuit.<sup>9</sup> The volume and thickness of the insula, with first-episode psychosis and the risk for schizophrenia, has been associated with the white matter integrity of the insula.<sup>10</sup> Abnormalities in the insula have recently been found in schizophrenia and in patients with autism-spectrum disorders.<sup>11</sup>

Correspondence to M. Fatjó-Vilas, Sección Zoología i Anatomología Básica, Dept Biología Evolutiva, Estación Biológica de Barcelona, Universitat de Barcelona, Av Diagonal 643, 08028 Barcelona, Spain; mar.fatjov@ub.edu

Submitted Apr. 5, 2017; Revised Oct. 18, 2017; Accepted Nov. 13, 2017; Published online first May 29, 2018

DOI: 10.1533/jpn.170066

*J Psychiatry Neurosci.* 2018;43(4)



Otros aspectos de solapamiento son los déficits en la cognición social. Estudiando la estructura cerebral con técnicas de neuroimagen, encontramos que ambos grupos de trastornos (psicosis y TEA) compartían déficits en el volumen de distintas partes de una región, la ínsula, importante para la adecuada o comprensión e integración de los estados mentales propios y ajenos.

**Parellada M, Pina-Camacho L, Moreno C, Aleman Y, Krebs MO, Desco M, Merchán-Naranjo J, Del Rey-Mejías A, Boada L, Llorente C, Moreno D, Arango C, Janssen J. Insular pathology in young people with high-functioning autism and first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2017 Oct;47(14):2472-2482**



Vimos que el volumen de algunas subregiones de la ínsula correlacionaba negativamente con la gravedad de la capacidad introspectiva de los pacientes o con la gravedad de los síntomas de autismo.

Estos hallazgos, además de dar un sustento biológico a algunas de las observaciones sobre el solapamiento sintomático entre autismo y esquizofrenia, ayudan a revisar la nomenclatura asociada a fenómenos clínicos que describimos con distintos nombres en distintas patologías. En concreto, la capacidad de introspección (*insight*) reconocida como alterada en la esquizofrenia y las dificultades en teoría de la mente que se han considerado nucleares al autismo.

A continuación, ahondamos en estos hallazgos estudiando las resonancias magnéticas de 29 pacientes con psicosis de primer episodio de inicio temprano (EO-FEP) y 26 controles con desarrollo típico (TD) (rango de edad de 10 a 18 años) y pacientes de una base de datos pública, para el análisis de replicación. ASD y EO-FEP compartían adelgazamiento cortical y superficie reducida en la ínsula bilateral; este hallazgo apunta nuevamente a que la ínsula parece ser una región con vulnerabilidad transdiagnóstica. déficits en CT y SA en personas jóvenes con TEA y psicosis.

Díaz-Caneja CM, Schnack H, Martínez K, Santonja J, Alemán-Gómez Y, Pina-Camacho L, Moreno C, Fraguas D, Arango C, Parellada M, Janssen J. *Neuroanatomical deficits shared by youth with autism spectrum disorders and psychotic disorders*. *Hum Brain Mapp*. 2019 Apr 1;40(5):1643-1653





En este trabajo quisimos ver la posibilidad de medir sintomatología autista en pacientes con psicosis. Para ello, adaptamos la PANSS, escala de sintomatología de esquizofrenia, creando una subescala, PAUSS, para medir gravedad de sintomatología autista. Aplicamos esta subescala a un grupo de personas jóvenes con autismo y otra con esquizofrenia, junto con instrumentos *gold standard* para evaluar síntomas autistas. Comprobamos que, efectivamente, esa escala de nueva creación podía medir con cierta validez un fenotipo autista dentro de los pacientes con esquizofrenia y además correlacionar de forma moderada con el funcionamiento global.

*Pina-Camacho L, Boada L, Díaz-Caneja CM, García-Alcón A, Burdeus M, Serrano-Drozdowskyj E, Fraguas D, Moreno C, Parellada M. The Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia Autism Severity Scale (PAUSS) in young people with autism and schizophrenia. Rev Psiquiatr Salud Mental. 2020 Jul-Sep;13(3):118-130*



Para medir los déficits en cognición social, un déficit compartido entre esquizofrenia y autismo, tradicionalmente se han utilizado distintos instrumentos en cada campo. En este estudio medimos la cognición social en pacientes con autismo, con esquizofrenia e individuos sin estas patologías (un total de 147) con los mismos instrumentos. Comprobamos que el mejor instrumento para medir los matices de las diferentes alteraciones de cognición social entre las distintas poblaciones era la MASC, de gran validez ecológica (que mide de forma parecida a situaciones de la vida real). Este instrumento lo habíamos validado previamente en español (ver Lahera et al, más abajo). Con otros instrumentos se veían déficit en ambos grupos respecto a controles pero no se podían apreciar las diferencias entre los dos grupos.



*Boada L, Lahera G, Pina-Camacho L, Merchán-Naranjo J, Díaz-Caneja CM, Bellón JM, Ruiz-Vargas JM, Parellada M. Social Cognition in Autism and Schizophrenia Spectrum Disorders: The Same but Different? J Autism Dev Disord. 2020 50(8):3046-3059*



**Journal of Psychiatric Research**

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jpsychires](http://www.elsevier.com/locate/jpsychires)

**Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome**

Mara Parellada <sup>a,\*</sup>, Carmen Moreno <sup>a</sup>, Karina Mac-Dowell <sup>b,c</sup>, Juan Carlos Leza <sup>b,c</sup>, Marisa Giraldez <sup>b</sup>, Concepción Bailón <sup>b</sup>, Carmen Castro <sup>b</sup>, Patricia Miranda-Azpiroz <sup>b</sup>, David Fraguas <sup>b</sup>, Celso Arango <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Centro de Investigación en Salud de Salud Mental, CIBERSAM, Dr. Espinardo, 46, Madrid, Spain

<sup>b</sup> CIBERSAM, Centro de Investigación en Salud de Salud Mental, CIBERSAM, Dr. Espinardo, 46, Madrid, Spain

<sup>c</sup> Dept. of Pharmacology, School of Medicine, Dept. Complementary and Toxicol. de Investigación Sanitaria 1+2, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Universidad 28040 Madrid, Spain

<sup>a</sup> Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr. Espinardo, 46, Madrid, 28040, Spain

<sup>b</sup> Department of Psychology, University of Cádiz, Plaza de Túro 9, 11001 Cádiz, Spain

<sup>c</sup> Department of Psychology, University of Cádiz, Plaza de Túro 9, 11001 Cádiz, Spain

<sup>a</sup> Department of Mental Health, Complutense University of Madrid, Alfonso XII, 33, 28040 Madrid, Spain

<sup>b</sup> Department of Mental Health, Complutense University of Madrid, Alfonso XII, 33, 28040 Madrid, Spain

<sup>c</sup> Department of Psychology, University of Cádiz, Plaza de Túro 9, 11001 Cádiz, Spain

**ARTICLE INFO**

**Article history:**  
Received 5 July 2011  
Received in revised form 20 October 2011  
Accepted 13 October 2011

**Keywords:**  
Asperger syndrome  
Plasma antioxidant capacity  
Oxidative metabolism  
Hyperexcitability  
Autism spectrum

**ABSTRACT**

Recent evidence suggests that children with autism have impaired detoxification capacity and may suffer from chronic oxidative stress. To our knowledge, there has been no study focusing on oxidative metabolism specifically in Asperger syndrome (a milder form of autism) or comparing this metabolism with that of healthy controls and other psychiatric patients. In this study, we measured total antioxidant capacity (TAC), plasma total antioxidant capacity (TAOC), plasma total thiols and hexose, and plasma total lipid peroxidation (TLP) and plasma total protein (TTP) in a group of Asperger patients (n = 12) and healthy controls at baseline and at 6–12 weeks. TAOC was also analyzed at 1 year. TAOC was reduced in Asperger individuals compared with healthy controls and psychiatric patients after comparing by age and antipsychotic treatment. This reduced antioxidant capacity did not depend on any of the variables studied. TLP was increased in Asperger patients compared with healthy controls and was reduced in plasma and decreased copper and cholinesterase at baseline. In conclusion, Asperger patients seem to have chronic low detoxifying capacity. No impaired detoxifying capacity was found in the first episode patients group in the first year of illness.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**1. Introduction**

An adequate equilibrium between the production of reactive oxygen species (ROS) and antioxidant capacity is an important condition for the proper brain development. An imbalance in the oxidant cell environment produces a series of chain reactions that may damage proteins, lipids, and nucleic acids (McCord, 2000; Adinolfi and Mattioli, 2010). Particularly in the brain, an

oxidative equilibrium is essential to neuronal differentiation and cerebral development (Frazel and Pernow, 2012; Do et al., 2009; Hayashi, 2009). In this vein, oxidative metabolism is increasingly being studied in neurodevelopmental and other psychiatric disorders, such as schizophrenia, autism, and depression (Mantova, Schiavone, and Chiaravalloti, 2006; De Felice et al., 2009; Kapur et al., 2011).

Recent evidence suggests that children with autism may have reduced detoxification capacity and suffer from chronic oxidative stress (James et al., 2010; Duth and Marceau, 2010). These studies have so far been conducted mainly in low functioning individuals with autism or in samples with a mixture of heterogeneous disorders, without separating spectrum disorders. Oxidative stress and damage to the cell membrane has also been considered a contributor to the pathophysiology of schizophrenia and changes in plasma markers have been associated with the clinical course of the disorder and with response to antipsychotics (Yao et al., 2001; Akopyan et al., 2002; Park et al., 2009).

\* Corresponding author. Department of Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr. Espinardo, 46, 28040 Madrid, Spain. Tel.: +34 91 3080133; fax: +34 91 3080133.

E-mail addresses: [parellada@salud.madrid.es](mailto:parellada@salud.madrid.es) (M. Parellada); [carmen.moreno@salud.madrid.es](mailto:carmen.moreno@salud.madrid.es) (C. Moreno); [karina.mac-dowell@salud.madrid.es](mailto:karina.mac-dowell@salud.madrid.es) (K. Mac-Dowell); [juan.castro@salud.madrid.es](mailto:juan.castro@salud.madrid.es) (J. C. Castro); [celso.arango@salud.madrid.es](mailto:celso.arango@salud.madrid.es) (C. Arango); [marisa.giraldez@salud.madrid.es](mailto:marisa.giraldez@salud.madrid.es) (M. Giraldez); [concepcion.bailon@salud.madrid.es](mailto:concepcion.bailon@salud.madrid.es) (C. Bailón); [patricia.miranda-azpiroz@salud.madrid.es](mailto:patricia.miranda-azpiroz@salud.madrid.es) (P. Miranda-Azpiroz); [fraguas.d@salud.madrid.es](mailto:fraguas.d@salud.madrid.es) (D. Fraguas); [arango@salud.madrid.es](mailto:arango@salud.madrid.es) (C. Arango).

0022-3994/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.jpsychires.2011.10.010

Por último, respecto al solapamiento entre los trastornos caracterizados por alteraciones del neurodesarrollo, a nivel molecular, intentando estudiar mecanismos fisiopatológicos intermedios (no etiológicos u originales) comunes entre los trastornos del espectro autista y trastornos psicóticos, analizamos el estado oxidativo (redox) en una muestra de adolescentes de ambas poblaciones y una muestra de adolescentes sin patología psiquiátrica. Los resultados mostraron que solo el grupo de pacientes con Trastorno de Asperger (un tipo de TEA-SDI) mostraba una afectación del sistema redox en los dos puntos temporales en que fue analizado, con un perfil analítico de reducida capacidad antioxidante. Esto podría apuntar hacia una afectación más estable o prolongada en el sistema de detoxificación en estos trastornos del neurodesarrollo (de espectro autista), más tempranos que en las psicosis de inicio temprano (sin trastorno del neurodesarrollo diagnosticado en la infancia).

**Parellada M, Moreno C, Mac-Dowell K, Leza JC, Giraldez M, Bailón C, Castro C, Miranda-Azpiroz P, Fraguas D, Arango C. Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. *J Psychiatr Res.* 2012 Mar;46(3):394-401**

## Aspectos fenotípicos en TEA (síntomas nucleares y asociados en TEA)



En primer lugar, y por un interés fundamentalmente metodológico para los estudios en curso y futuros, quisimos saber si las medidas de cociente intelectual (CI) abreviadas al uso eran buen reflejo del cociente intelectual total dentro de los pacientes con TEA. Había mucha literatura describiendo la heterogeneidad del perfil cognitivo en pacientes con TEA como un rasgo característico, pero no de la concordancia de las medidas de CI breves (con 2 ó 4 pruebas) con la evaluación completa. En este primer estudio, con una muestra pequeña, demostramos que no se puede estimar de forma adecuada el CI total utilizando como referencia las escalas abreviadas al uso, cuestionando así la metodología utilizada en muchos estudios previos.

*Merchán-Naranjo J, Mayoral M, Rapado-Castro M, Llorente C, Boada L, Arango C, Parellada M. Estimation of the intelligence quotient using Wechsler Intelligence Scales in children and adolescents with Asperger syndrome. J Autism Dev Disord. 2012 Jan;42(1):116-22*

J Autism Dev Disord  
DOI 10.1007/s10803-011-1219-8

ORIGINAL PAPER

### Estimation of the Intelligence Quotient Using Wechsler Intelligence Scales in Children and Adolescents with Asperger Syndrome

Jesús Merchán-Naranjo · María Mayoral ·  
Marta Rapado-Castro · Celia Llorente ·  
Leticia Boada · Celso Arango · María Parellada

© Springer Science+Business Media, LLC 2011

**Abstract** Asperger syndrome (AS) patients show heterogeneous intelligence profiles and the validity of short forms for estimating the total CI has rarely been studied in this population. We analyzed the validity of the Wechsler Intelligence Scales (WIS) short forms for estimating full-scale intelligence quotient (FSIQ) and assessing intelligence profiles in 29 AS patients. Only the Information and Block Design dyad met the study criteria. No statistically significant differences were found between estimated FSIQ scores ( $0.72(3) = 1.757$ ,  $p = 0.01$ ). The dyad has a high correlation with FSIQ, good percentage of variance explained ( $R^2 = 0.91$ ,  $p < 0.001$ ), and high consistency with the FSIQ classification ( $\chi^2(36) = 45.202$ ,  $p = 0.14$ ). Short forms have good predictive accuracy but not be accurate in clinical groups with atypical cognitive profiles such as AS patients.

**Keywords** Asperger syndrome · Intelligence · Cognitive profile · Wechsler Scales · Short forms · Dyads

#### Introduction

Intelligence tests provide a global measure of cognitive competence and can predict performance in several neuropsychological parameters (Leckliter and Matazaro 1989; Reitan 1985). The most widely used intelligence quotient (IQ) tests are the Wechsler Scales (Wechsler 1974, 1997).

J. Merchán-Naranjo (✉) · M. Mayoral · M. Rapado-Castro · C. Llorente · L. Boada · C. Arango · M. Parellada  
CIBERSAM, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain  
e-mail: jmerchan@uigen.com

Published online: 01 April 2011

As the administration time of the Wechsler Scales is long—between 75 and 105 min—(Ryan et al. 1998), many clinicians and researchers use an abridged version—between 15 and 30 min—to estimate full-scale intelligence quotient (FSIQ) score to facilitate participation of subjects in studies and to make feasible the clinical practice.

Diff

erent methods of estimating general intellectual functioning have been proposed by investigating the use of Wechsler full test batteries, have been developed by either selecting items from subtests or by selecting specific subtests. The selection of certain subtests has numerous advantages (provides estimated IQ scores with substantial time savings, in most cases 85% of the patients with cognitive impairment in memory and/or deficient memory can obtain their FSIQ score based on item reduction (Allen et al. 1997). Different combinations of subtests have been examined as clinical screening methods for estimating FSIQ (Kaufman et al. 1991; Reynolds et al. 1991; Sattler 1982; Ward 1990; Sattler 2001). Selected different short forms (combinations of two dyads), three (triad), four (tetrad), and five (pentad) subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III), and examined their reliability and validity and their correlation with the total FSIQ.

Several authors have studied the administration of the short versions of the Wechsler Scales in healthy adults and adolescents (Hunter et al. 1989; Lange and Iverson 2008), children with behavioral problems (Finch et al. 1979; Hayen et al. 1982, 1983), patients with traumatic brain injury (Anderson 1992; Anderson et al. 1993), patients with Alzheimer's disease (Anderson et al. 1993; Anderson et al. 1997; Blyler et al. 2000; Misra et al. 1994), and people with elderly dementia (Brooks and Weaver 2005; Donnell et al. 2007). The results of these studies suggest that short forms have been shown to misclassify IQ; the longer forms (with seven or more subtests) have better





A este trabajo siguió otro en que se evaluó si en un grupo de TEA-SDI, las dificultades en funcionamiento ejecutivo correlacionaban con el CI, correlación que se encuentra en población neurotípica. Encontramos que en TEA no existía dicha correspondencia, apuntando hacia la necesidad de una evaluación completa a nivel neuropsicológico en casos de TEA, no siendo suficiente la mera evaluación de cociente intelectual.

**Merchán-Naranjo J, Boada L, del Rey-Mejías Á, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Executive function is affected in autism spectrum disorder, but does not correlate with intelligence. Rev Psiquiatr Salud Mental. 2016 Jan-Mar;9(1):39-50**



Por otro lado, y dado i) que la atención sanitaria en general y psiquiátrica en particular a personas con TEA era incipiente en los años de inicio de nuestros estudios, ii) que a pesar de algunos estudios reportaban altas tasas de comorbilidad psiquiátrica en TEA iii) que dentro de la disfuncionalidad adaptativa en TEA había una sobre-atribución a los síntomas TEA y de discapacidad intelectual y iv) que el no tratamiento de comorbilidades psiquiátricas puede incrementar la disfuncionalidad de las personas con TEA de una forma aditiva o exponencial, quisimos estudiar de una manera más precisa que trabajos previos la comorbilidad subsindrómica en TEA de alto funcionamiento. Así, encontramos que los pacientes con TEA tenían, además de los síntomas propios del autismo, muchos más síntomas de la esfera de la ansiedad y estado de ánimo y de déficit de atención e hiperactividad, a pesar de no cumplir criterios diagnósticos de los trastornos psiquiátricos asociados (ansiedad, depresión o TDAH).

**Caamaño M, Boada L, Merchán-Naranjo J, Moreno C, Llorente C, Moreno D, Arango C, Parellada M. Psychopathology in children and adolescents with ASD without mental retardation. J Autism Dev Disord. 2013 Oct;43(10):2442-9**



A este trabajo siguió otro en que se evaluó si en un grupo de TEA-SDI, las dificultades en funcionamiento ejecutivo correlacionaban con el CI, correlación que se encuentra en población neurotípica. Encontramos que en TEA no existía dicha correspondencia, apuntando hacia la necesidad de una evaluación completa a nivel neuropsicológico en casos de TEA, no siendo suficiente la mera evaluación de cociente intelectual.

**Merchán-Naranjo J, Boada L, del Rey-Mejías Á, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Executive function is affected in autism spectrum disorder, but does not correlate with intelligence. Rev Psiquiatr Salud Mental. 2016 Jan-Mar;9(1):39-50**

**Caamaño M, Boada L, Merchán-Naranjo J, Moreno C, Llorente C, Moreno D, Arango C, Parellada M. Psychopathology in children and adolescents with ASD without mental retardation. J Autism Dev Disord. 2013 Oct;43(10):2442-9**

*J Autism Dev Disord. (2013) 43:2442–2449  
DOI 10.1007/s10802-013-1924-0*

ORIGINAL PAPER

**Psychopathology in Children and Adolescents with ASD Without Mental Retardation**

Marta Caamaño · Leticia Boada · Jessica Merchán-Naranjo · Carmen Moreno · César Llorente · Dolores Moreno · César Arango · María Parellada

Published online: 4 March 2013  
© Springer Science+Business Media New York 2013

**Abstract** This study analyzes subclinical psychopathology in children and adolescents with autism spectrum disorders (ASD) without mental retardation with no comorbid disorder, assessed by an extensive general psychopathology questionnaire (GAS). The authors compared a group of 25 patients with ASD (mean age = 12.0 ± 2.86 years) and 25 healthy controls (mean age = 12.0 ± 2.86 years). No significant differences were found between patients with ASD and controls for the domains of: depression, anxiety, separation anxiety, social phobia, and social withdrawal. However, patients with ASD without mental retardation, a combined community- and clinic-based study showed that 74 % of a sample of 50 patients with autism without mental retardation had a comorbid psychiatric disorder evaluated using the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS-PL). In patients without a comorbid disorder, we found 44 % with a comorbid psychiatric condition, high risk for comorbid psychiatric conditions derived from the presence of subthreshold symptoms.

**Keywords** Asperger syndrome · Psychopathology · Comorbidity · Adolescent · Developmental disorders

In clinical practice, it has long been recognized that autism spectrum disorders (ASD) are complicated by co-existing psychiatric conditions. The literature on psychopathology and a growing number of systematic studies confirm the clinical observations (Fujita et al. 2011; Meyer et al. 2006; Risi et al. 2009; Risi et al. 2010; Winkler et al. 2009) and ASD without mental retardation, a combined community- and clinic-based study showed that 74 % of a sample of 50 patients with autism without mental retardation had a comorbid psychiatric disorder evaluated using the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS-PL).

Studies using different self-administered screening questionnaires completed by parents and/or patients have shown that children and adolescents with ASD without mental retardation have more symptoms of psychopathology in the ASD without mental retardation group than in controls, especially problems related to withdrawal and social interaction, and social withdrawal and social anxiety (Huang et al. 2009; Kouklioti et al. 2008). A recent study at our institution, which used the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) to evaluate the social, behavioral and emotional problems in Asperger syndrome (AS), revealed significant differences in all assessed areas (Mazure et al. 2012).

A recently published review of clinical studies supports these data (Mazure et al. 2012), but remarks on the need to distinguish between symptoms that are part of the ASD clinical phenotype from those that are the expression of a comorbid disorder. Those comorbid disorders or symptoms represent an additional



Drug and Alcohol Dependence 134 (2013) 545–546

Contents lists available at ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/drugalcohdep](http://www.elsevier.com/locate/drugalcohdep)

## Attitude and risk of substance use in adolescents diagnosed with Asperger syndrome

M. Ramos<sup>a,b,1</sup>, L. Boada<sup>c</sup>, C. Moreno<sup>a,b</sup>, C. Llorente<sup>a,b</sup>, J. Romo<sup>c</sup>, M. Parellada<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Child and Adolescent Psychiatry Department, Instituto de Investigación Asistencia Urgente Marañón, Madrid, Hospital General Universitario Gregorio

<sup>c</sup> Marañón (IEMD) Madrid, Spain

### ARTICLE INFO

**Article history:**

Received 13 November 2012

Revised 10 May 2013

Accepted 10 July 2013

Available online 17 August 2013

**Keywords:**

Asperger syndrome

Personality

Addiction

Asperger

Addiction

### ABSTRACT

**Background:** Adolescence is a stage of development with increased risk of drug use. Individual personal traits are among those factors that influence the onset of substance use in adolescents and/or the risk of developing substance use disorders. Asperger syndrome is a specific phenotype of autism spectrum, characterized specifically in adolescents. The objective of this study is to assess the risk of drug use in adolescents diagnosed with Asperger syndrome and compare it with that risk in control subjects. A secondary objective is to identify personality factors associated with the onset of substance use in these two groups.

**Methods:** Adolescents and their non-addicted parents were recruited for drug risk assessment (FDRA) and personality traits for psychometric assessment (MACS) and MACS-AS.

**Results:** Adolescents diagnosed with Asperger syndrome are at less risk than drug-free control subjects and their parents, but not significantly different from drug users. Adolescents with Asperger syndrome are more likely to be male, have a history of attention deficit, and borderline substance prototypes than healthy controls, and score lower on all substance seeking traits. Being male, a diagnosis of Asperger syndrome, and anxiety, introversion, and sensitivity were associated with drug use in adolescents with Asperger syndrome.

**Conclusion:** Both identified personality factors and other variables associated with the Asperger syndrome deserve attention in the risk of drug abuse in adolescents with Asperger syndrome. The results of this study can prove useful for interventions with adolescents at risk for substance use.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Adolescence is a stage of development with increased risk of onset of substance use. In the last few years, and in the last few decades, there has been a major social change in relation to drug use among young people, involving both the use of new drugs and the use of old drugs in new ways. Adolescence is a period of leisure activities, formerly considered activities of marginal groups (Blaszczak and Patry-Witan, 2009). For these reasons, the perception of risk associated with drug use has decreased significantly, especially among young people.

According to the literature, individual risk use components to substance use in adolescents. Several factors, including genetic vulnerability, individual personality traits, family and social factors seem to influence the onset of substance use in

adolescence and its psychiatric comorbidity (Leyro, Lanza, & Kendler, 1999; Foa et al., 2004; Moles, 2010). Protective or risk factors for drug use in adolescents are mainly personality traits, family history, peer influences, social environment, and family and social support.

Finally, a protective factor is the presence of protective personality traits, such as extraversion, conscientiousness, and emotional stability.

Individual personality traits are associated with the risk of drug use in adolescents. For example, extraversion is associated with a greater risk of drug use in adolescents.

Finally, a protective factor is the presence of protective personality traits, such as extraversion, conscientiousness, and emotional stability.

Finally, a protective factor is the presence of protective personality traits, such as extraversion, conscientiousness, and emotional stability.

Finally, a protective factor is the presence of protective personality traits, such as extraversion, conscientiousness, and emotional stability.

Finally, a protective factor is the presence of protective personality traits, such as extraversion, conscientiousness, and emotional stability.

Finally, a protective factor is the presence of protective personality traits, such as extraversion, conscientiousness, and emotional stability.

<sup>1</sup> Corresponding author at: Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Ctra. de Alcalá 140, 28040 Madrid, Spain.  
E-mail address: mramos@salud.madrid.org (M. Ramos).

0376-8712/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.07.022>

Un aspecto clínico infra estudiado en el que fijamos nuestra atención fue la probabilidad de uso de sustancias de abuso en la adolescencia, que vimos era menor que en adolescentes normotípicos (debido a factores de personalidad y de accesibilidad). Sin embargo, otros estudios han apuntado al mayor consumo de alcohol y cannabis en jóvenes adultos con TEA sin discapacidad intelectual, lo que nos hace hipotetizar que una vez fuera del ámbito protector de la familia y de una maduración psicológica muchas veces más lenta y con evitación (o dificultad) de contacto social en la adolescencia, la búsqueda de formas de facilitar la interacción social a base de uso de sustancias podría ser un mecanismo utilizado con cierta frecuencia en jóvenes con TEA. Este aspecto precisa de más estudios para su comprobación.

Ramos M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Parellada M. Attitude and risk of substance use in adolescents diagnosed with Asperger syndrome. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Dec 1;133(2):535-40



Otro aspecto metodológico estudiado por el grupo se ha dirigido a intentar mejorar la manera de medir la cognición social, validando al español una de las entrevistas que podría tener mayor valor para la evaluación de la teoría de la mente en una aproximación a contextos naturales.

*Lahera G, Boada L, Pousa E, Mirapeix I, Morón-Nozaleda G, Marinas L, Gisbert L, Pamiàs M, Parellada M. Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation. J Autism Dev Disord. 2014 Aug;44(8):1886-96.*



## Neuroimagen en TEA



J Autism Dev Disord (2012) 42:1326–1341  
DOI 10.1007/s10803-011-1760-4

ORIGINAL PAPER

**Autism Spectrum Disorder: Does Neuroimaging Support the DSM-5 Proposal for a Symptom Dyad? A Systematic Review of Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging Studies**

Laura Pina-Camacho · Sonia Villero · David Fraguas · Leticia Boada · Jost Janssen · Francisco J. Navas-Sánchez · María Mayoral · Celia Llorente · César Arango · Mara Parellada

Published online: 20 September 2011  
© Springer Science+Business Media, LLC 2011

**Abstract** A systematic review of 200 studies comprising functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging studies in patients with 'symptom dyad' autism disorder (ASD) was conducted, in order to determine whether these data support the forthcoming DSM-5 proposal of a social communication and behavioral symptom dyad. Studies consistently reported abnormal function and structure of fronto-temporal and limbic networks with social and pragmatic language deficits, of temporo-parieto-occipital networks with syntactic-semantic language deficits, and of fronto-striato-cerebellar networks with repetitive behaviors and restricted interests in ASD patients. Therefore, this review partially supports the DSM-5 proposal for the ASD.

**Keywords** Autism spectrum disorder · Autistic disorder · Asperger syndrome · Functional magnetic resonance imaging · Diffusion tensor imaging

**Introduction**

The diagnostic criteria for autistic disorders are undergoing scrutiny in preparation for the forthcoming revision to the DSM system (see: [www.dsm5.org](http://www.dsm5.org)). Based on the literature, workgroup discussions, and clinical and research findings (Klin and Volkmar 2003; Levy et al. 2009), and taking up the concept introduced by Linda Wing in the 1990s (Wing 1996), the DSM-5 classification aims to integrate autistic disorders into a single diagnostic category (ASD), children affected by autistic disorder, pervasive developmental disorders-not otherwise specified (PDD-NOS) into a single diagnostic category: 'autism spectrum disorder' (ASD). Instead of the classical 'social-communication-behavioral' triad, broadened by DSM-II-R classification in 1987 (American Psychiatric Association 1987) and maintained in DSM-IV (American Psychiatric Association 1994), DSM-5 proposes a symptom dyad for ASD, which would consist of (a) the presence of deficits in social communication and interaction, and (b) the presence of repetitive patterns of behavior, interests, and activities. In addition, ASD diagnosis would be assigned to the individual's clinical presentation by inclusion of clinical specifiers, such as language or verbal abilities, and of associated conditions, such as genetic disorders or intellectual disability. The proposal of the DSM-5 'simplified' diagnostic criteria for autism, as well as the presence of a symptom dyad, has been supported by evidence from neuroimaging studies.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s10803-011-1760-4) contains supplementary material, which is available to authorized users.

L. Pina-Camacho · J. Janssen · J. Navas-Sánchez · M. Mayoral · C. Llorente · C. Arango · M. Parellada (✉)  
Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, CIBcua, 43, Madrid 28040, Spain  
e-mail: [mpina@ugr.es](mailto:mpina@ugr.es)

S. Villero  
Unit of Child and Adolescent Mental Health, Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario Mancha Centro, Alcalá de San Juan, Ciudad Real, Spain

D. Fraguas  
Mental Health Department, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Albacete, Spain

F. J. Navas-Sánchez  
Departamento de Psiquiatría y Medicina, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain

Springer



El inicio de la investigación sobre TEA en el grupo de investigación del Hospital Gregorio Marañón, coincidió con la actualización del sistema clasificadorio de enfermedades mentales de la Academia Americana de Psiquiatría (al DSM-5) y el trabajo sobre el cambio de la clasificación internacional de la OMS (de la CIE-10 a la CIE-11).

Dado que el cambio suponía una modificación sustancial en los síntomas considerados nucleares en autismo, y de la agrupación de los mismos, y esto coincidía con nuestra entrada en el estudio neuroestructural de estos trastornos, estudiamos si ese cambio nosológico (del DSM-IV al DSM-5) se sustentaba por la evidencia al respecto en este campo.

Así, tras una revisión de más de 200 estudios, concluimos que la evidencia en neuroimagen apoyaba solo parcialmente los cambios en la clasificación de los TEA.

*Pina-Camacho L, Villero S, Fraguas D, Boada L, Janssen J, Navas-Sánchez FJ, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Autism spectrum disorder: does neuroimaging support the DSM-5 proposal for a symptom dyad? A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging studies. J Autism Dev Disord. 2012 Jul;42(7):1326-41*

Específicamente la posibilidad de considerar de forma conjunta aspectos de interacción social y de comunicación verbal y no verbal eran más difíciles de sustentar con la evidencia de estudios de neuroimagen, donde los aspectos pragmáticos del lenguaje parecen compartir redes neurales con los aspectos sociales de la comunicación (redes fronto-temporales y límbicas), mientras que los aspectos semántico-sintácticos del lenguaje parecen sustentarse en redes diferentes (temporo-parieto-occipital). Sin embargo, considerar conjuntamente los comportamientos repetitivos y los intereses restringidos parecía tener más sustento (debido a las anomalías encontradas en las redes fronto-estriato-cerebelares).



El estudio comparativo de neuroimagen estructural en una muestra de 30 adolescentes con TEA-SDI con adolescentes neurotípicos mostró una disminución del índice de girificación en cortex prefrontal y parietal, hallazgo que se replicó en una muestra equivalente de la base pública ABIDE, para dar mayor robustez a los resultados. Además, se vio un patrón de conectividad anómalo entre hemisferios a nivel frontal, asociado con esa girificación reducida.

**Bos DJ, Merchán-Naranjo J, Martínez K, Pina-Camacho L, Balsa I, Boada L, Schnack H, Oranje B, Desco M, Arango C, Parellada M, Durston S, Janssen J. Reduced Gyrification Is Related to Reduced Interhemispheric Connectivity in Autism Spectrum Disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015 Aug;54(8):668-76**



Asimismo, intentamos correlacionar datos estructurales con el rendimiento cognitivo, estudiando la organización de la microestructura de la sustancia blanca con la función ejecutiva en esos mismos adolescentes. Por un lado, se mostraron deficiencias en conectividad (medida con DTI en resonancias) en TEA-SDI respecto al grupo control. Por otro lado, no encontramos que las correlaciones entre distintas variables de funcionamiento ejecutivo y datos de conectividad que se ven en pacientes normotípicos se presentasen en pacientes con TEA-SDI.

**Martínez K, Merchán-Naranjo J, Pina-Camacho L, Alemán-Gómez Y, Boada L, Fraguas D, Moreno C, Arango C, Janssen J, Parellada M. Atypical age-dependency of executive function and white matter microstructure in children and adolescents with autism spectrum disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017 Nov;26(11):1361-1376**

Estos datos son interesantes para informar el diseño de programas de entrenamiento cognitivo en estas poblaciones.



Published online: 26 April 2017

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract Executive function (EF) performance is associated with measurements of white matter microstructure (WMS) in children and adolescents with autism spectrum disorders (ASD) but it is unclear how impaired EF relates to variability in WMS. Twenty-one male youth with ASD and twenty-one typical male (TP) matched for age, intelligence quotient, handedness, race, and parental socioeconomic status were recruited. Free FD, total FA, mean diffusivity, and radial diffusivity (RD) measurements of WMS (fractional anisotropy, FA)

mean diffusivity (MD) and radial diffusivity (RD) were calculated for regions white matter. The RD group had lower mean FA and higher MD ( $F = 3.77, p = 0.05$ ) and symmetries in TP but not in the RD group. The age-dependent changes of EF performance and WMS measurements were present in TP but absent in the RD group. The age-dependent effect of age from the FA model was significant for left anterior thalamus radiation and left capsulop门前束 (TP:  $p < 0.001$ ). In these tracts subjects with ASD and/or RD at younger ages while control had increased FA and/or reduced MD and/or RD therefore. Only for TP subjects the FA model was significant. The FA model was associated with better response inhibition, while reduced RD in corpus minor and left capsulop门前束 was associated with better working memory and delayed memory performance respectively. These findings provide novel insight into the age-dependency of EF performance and WMS in ASD, which can be instructive to cognitive training programs.

Keywords Autism spectrum disorders - Executive function - White matter microstructure - Cognition - Development - Age

Introduction

One of the cognitive executive functioning (EF) but refers to a number involved in mental control and regulation of behavior, including reasoning, inhibition, mental tasking, initiation and memory.



*van Rooij D, et al. Cortical and Subcortical Brain Morphometry Differences Between Patients With Autism Spectrum Disorder and Healthy Individuals Across the Lifespan: Results From the ENIGMA ASD Working Group. Am J Psychiatry. 2018 Apr 1;175(4):359-369* [Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada, Joost Janssen, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]



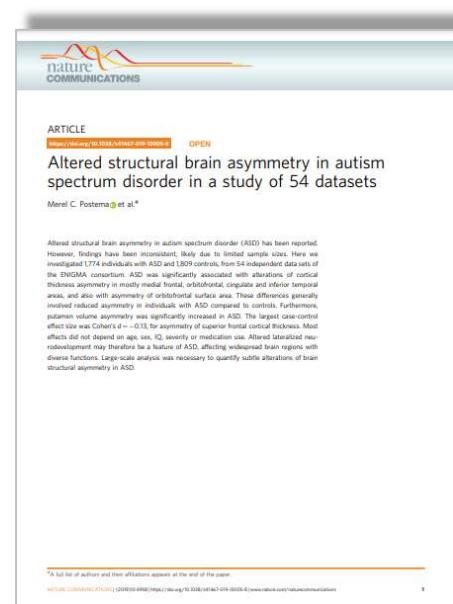
Como parte del consorcio Enhancing Neuroimaging Genetics Through Meta-Analysis (ENIGMA), que comparte estudios de neuroimagen a nivel internacional, hemos aportado imágenes de RMN que han sido analizadas junto con imágenes de otros más de 40 centros para intentar determinar cómo es la estructura cerebral de las personas con TEA a lo largo de la vida comparada con la de controles sanos (estudio transversal con múltiples edades).

Meta-analizando más de 1000 imágenes de personas con autismo entre los 2 y los 64 años, hemos visto que el autismo se asocia con menores volúmenes en estructuras subcorticales y con un grosor de corteza aumentado en lóbulo frontal y disminuido en lóbulo temporal. Teniendo en cuenta las diferencias según edades, esas alteraciones en el grosor cortical son más llamativas en la adolescencia.



Otro análisis dentro del mismo consorcio, con más de 1500 imágenes de pacientes con TEA y otras tantas de controles sanos han mostrado reducciones significativas en la asimetría de la corteza cerebral fundamentalmente en áreas mediales de la corteza temporal y frontal y en zona frontal superior.

*Postema MC, et al. Altered structural brain asymmetry in autism spectrum disorder in a study of 54 datasets. Nat Commun. 2019 Oct 31;10(1):4958.* [Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada, Joost Janssen, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]



## Descubrimiento de genes candidatos de autismo. Variantes raras

### ARTICLE

doi:10.1038/nature13722

## Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

The genetic architecture of autism spectrum disorder involves the integrity of common and rare variants and their impact on hundreds of genes. Using exome sequencing, here we show that analysis of rare coding variation in autism cases and 9,937 ancestry-matched or parental controls implicates 22 autism-risk genes at a false discovery rate (FDR) < 0.05, plus a set of 107 autism-risk genes strongly enriched for those likely to affect risk (FDR < 0.20). These 107 genes, which show unusual evolutionary constraint against mutations, incur de novo loss-of-function mutations in over 3% of autistic subjects. Many of the genes implicated encode proteins for synaptic formation, transcriptional regulation and chromatin remodeling. These include genes involved in gene expression—gating, splicing, and transcriptional regulation, action potentials, postsynaptic and excitability, transcription coupling, as well as histone-modifying enzymes and chromatin remodelers—most prominently those that mediate post-translational lysine methylation/demethylation modifications of histones.

Features of subjects with autism spectrum disorder (ASD) include compromised social communication and interaction. Because the risk of ASD arises from *de novo* and inherited genetic variation<sup>1–10</sup>, characterizing which genes are involved informs ASD neurobiology and reveals part of what makes an social being.

Whole-exome sequencing (WES) studies have proved fruitful in uncovering genes that are significantly associated with the risk of autism, which is sufficiently rare that recurrent mutations in the genome provide strong evidence for a causal link to ASD. *De novo* loss-of-function (LoF) single-nucleotide variants (SNVs) (insertion/deletion (indel) variants<sup>1,2</sup>) are found in 6.7% more ASD subjects than in matched controls and implicate rare genes that are not in the original ASD catalog<sup>1,2,11–13</sup>. Moreover, genome-wide analyses of genes involved in ASD risk, including WES studies should identify additional ASD genes as an almost linear function of increasing sample size<sup>14</sup>.

Here we report the largest ASD WES study so far, analyzing 16 samples sets comprising 15,400 DNA samples (Supplementary Table 1 and Extended Data Fig. 1). In this and earlier WES studies, we do not rely only on single-gene LoF variants, rather we use a genome-wide approach to assess association for paternal genes by integrating *de novo*, inherited and case-control LoF counts, as well as *de novo* recessive variants predicted to be damaging. For many samples original data files requiring processing performed on Illumina HiSeq 2000 systems were used to call SNVs and indels in the same way as the WES (v2.6.1). LoF and indel mutations were ranked using enhanced criteria of evidence<sup>15</sup> (Supplementary Information), with calls validating at extremely high rates.

After evaluation of data quality, high-quality alleles with a frequency of <0.1% were identified, restricted to LoF (transitions, stop gain, frameshift, splice site mutations) or probably damaging amino acid substitutions (PolyPhen-2). Variants were then classified by type (*de novo*, case-control, transmitted, non-coding) and severity (LoF, Miss), and counts tallied for each gene.

Since 13.8% of the 2,270 ASD trios (two parents and one affected child) carried *de novo* LoF mutations—significantly in excess of both the expected 1.1% and 12.1% of what was observed in the general population<sup>16,17</sup>,  $P = 1.6 \times 10^{-10}$ —collected two or more *de novo* LoF mutations. These genes are all known or strong candidate ASD genes, but given the number of trios sequenced and gene mutability<sup>18,19</sup>, we

would expect to observe data in approximately two such genes by chance. While we expect only two *de novo* Miss cases in 18 genes, we observe 16 ( $P = 9.2 \times 10^{-12}$ , Poisson test). Because most of our data exist in cases and controls and because we observed an additional excess of transmitted LoF events in the 18 genes, it is evident that the optimal analytical framework must involve an integration of *de novo* mutation with transmitted mutation data to obtain the most accurate information about carrier variants. Investigating beyond *de novo* LoFs is also critical given that many ASD risk genes and loci have mutations that are not completely penetrant.

We developed TADA (transmission and *de novo* association), a weighted, statistical model integrating *de novo*, transmitted and case-control variants<sup>20</sup>. TADA uses a Bayesian gene-based likelihood model including per-gene mutation rates, allele frequencies, and relative risk of particular classes of sequence changes. We included both Miss and Miss+splice variants, which were not included in the original analysis for *de novo* and Miss variants, as they were not assigned the same effect on inheritance. Using a prior probability distribution of relative risk across genes for each class of variants, the model efficiently weighted different classes of variants in this order: *de novo* LoF > *de novo* Miss > transmitted LoF and allowed for all three classes of variants to contribute to the analysis. The strength of association was measured across genes to produce a gene- and locus-specific factor with a corresponding FDR  $\alpha$  value. This framework increases the power compared to the use of *de novo* LoF variants alone (Extended Data Fig. 2).

TADA identified 17 additional genes with an FDR < 0.05 (Table 1) and a minimum FDR < 0.05 (Supplementary Table 1 and Extended Data Fig. 3). Of the 53 genes, 15 (45.5%) are known ASD risk genes<sup>21</sup>, 21 have been reported previously with mutations in ASD patients but were not classified as true risk genes owing to insufficient evidence (SLC32A11, CTCNA2B1 (refs 15, 21), CYP11B2 (ref. 15), GATA3 (ref. 21), COCOA2B1, APH1A, NR0C2 (ref. 21), SETD7 (ref. 15, 22), SETD7BP (ref. 7 and references therein), SMC3, MLL1 (from references in ASC), CLSPN, NAA15, MYO9B, MBD2 and VIL1). ASD mutations have recently been identified in 10 genes with ASD and other shared clinical features<sup>22</sup>. Two of the newly discovered genes,



En las últimas décadas, uno de los mayores avances en neurobiología (incluso en investigación en general) en psiquiatría ha sido el descubrimiento de bases genéticas de los TEA. Desde 2011, participamos del Consorcio ASC (Autism Sequencing Consortium) financiado por el Instituto de Salud Mental de EEUU (NIMH), que busca variantes genéticas raras como origen del autismo. El grupo del Hospital Gregorio Marañón a través de AMITEA ha participado con el reclutamiento de muestras de pacientes con TEA y sus padres, y la concepción de resultados. De momento, en 3 grandes publicaciones generales relacionadas con el descubrimiento de genes candidatos de autismo y en algunas publicaciones específicas sobre variantes concretas.

En el primer estudio, de 3.871 pacientes y sus padres, se descubrieron 107 genes posiblemente relacionados con la etiología del autismo. Muchos de esos genes implicaban la codificación de proteínas implicadas en el desarrollo de formaciones sinápticas, regulación de la transcripción y de remodelación de la cromatina.

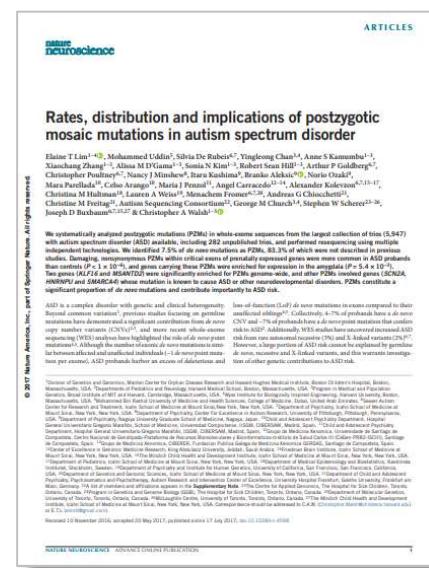
*De Rubeis S, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. Nature. 2014 Nov 13;515(7526):209-15. [Entre los autores Mara Parellada, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]*



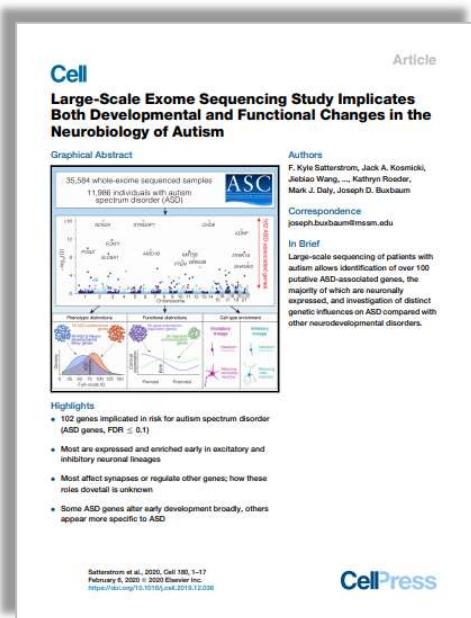


En el segundo de estos estudios se analizaron las mutaciones postzigóticas (después de la concepción) de la colección de tríos (en ese momento ya 5.947), encontrándose un número mayor de lo esperado, un 7,5 %, más del 80 % de ellas no descritas en estudios previos. La mayoría eran mutaciones de genes de expresión prenatal. Se observó que algunas de las mutaciones tenían una expresión preferencial en la amígdala

*Lim ET, et al. Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. Nat Neurosci. 2017 Sep;20(9):1217-1224. doi: 10.1038/nn.4598. Epub 2017 Jul 17. Erratum in: Nat Neurosci. 2020 Sep;23(9):1176. [Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada y María José Penzol, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]*



15



*Lim ET, et al. Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. Nat Neurosci. 2017 Sep;20(9):1217-1224. Epub 2017 Jul 17. Erratum in: Nat Neurosci. 2020 Sep;23(9):1176. [Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada y María José Penzol, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]*



Uno de los trabajos más recientes (enero de 2020), ha incluido el análisis de 11.986 pacientes con autismo y sus padres, y ha identificado otros 102 genes candidatos. En este caso, se ha hecho un esfuerzo por intentar deslindar aquellos genes más relacionados con discapacidad intelectual y los más relacionados con autismo, puesto que en estudios previos, con muestras menores, se veía solapamiento pero no era posible atribuir las asociaciones a una u otra condición. En el trabajo se ha observado que 49 de los genes identificados parecen tener más relación con las muestras identificadas inicialmente como con retraso grave en el neurodesarrollo, mientras que 53 de los genes identificados cuando tienen una mutación patogénica parecen corresponderse más con un fenotipo autista. Estos genes se expresan mayoritariamente durante el desarrollo temprano del cerebro, y tienen roles fundamentales en la regulación de la expresión génica o la comunicación neuronal.



Como se ha señalado arriba, en los últimos años hemos realizado un proyecto sobre la caracterización clínica de personas con delecciones en 22q13.2 implicando pérdida del gen SHANK3 (síndrome de Phelan Mc Dermid, PMS). Este trabajo se hizo por petición y bajo financiación de la Asociación PMS de España. Se han caracterizado 60 pacientes, habiendo encontrado un perfil fenotípico característico dentro de los TEA con discapacidad intelectual, con un perfil más hacia las dificultades de comunicación que de interacción social y con muy marcadas alteraciones en el tono muscular. Los resultados ya se han presentado en congresos internacionales y están en preparación para su publicación.



*Characterization of the clinical phenotype in Phelan-McDermid Syndrome (SHANK3), Monica Burdeus et al  
Last autor: Mara Parellada. [Under review]*



ARTICLE  
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10906> OPEN  
**AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders**  
Vincenzo Salpietro et al.  
AMPA receptors (AMPARs) are tetrameric ligand-gated channels made up of combinations of GluA1-4 subunits encoded by GRIA1-4 genes. GluA2 has an especially important role because, following post-transcriptional editing at the Q507 site, it renders heteromultimeric AMPARs  $\text{Ca}^{2+}$ -insensitive, with a linear relationship between current and trans-membrane voltage. Here, we report heterozygous *de novo* GRIA2 mutations in patients with intellectual disability (ID) and neurodevelopmental abnormalities including autism spectrum disorder (ASD), Rett syndrome-like features, and seizures or developmental epileptic encephalopathy (DEE). In functional expression studies, mutations lead to a decrease in agonist-induced current amplitude and some also affect voltage rectification. Our results show that *de novo* variants in GRIA2 can cause neurodevelopmental disorders, complementing evidence that other genetic causes of ID, ASD and DEE also disrupt glutamatergic synaptic transmission.

Además, hemos participado, bajo solicitud expresa, en la descripción de alteraciones genéticas específicas halladas en el contexto del ASC al que aportamos muestras de pacientes con autismo. Específicamente, acabamos de contribuir a la descripción de 28 pacientes con mutaciones de novo en GRIA2, componentes importantes de los receptores AMPA a su vez implicados en la transmisión glutamatérgica. Estos pacientes tienen una variedad de expresiones fenotípicas dentro del campo de los trastornos del neurodesarrollo, incluyendo autismo. Estos resultados, junto con las revisiones traslacionales de evidencia preclínica que realizan los autores, permite seguir apoyando y profundizando en la importancia y la manera en que la transmisión glutamatérgica se relaciona con los trastornos del neurodesarrollo.

*Salpietro V, et al. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders. Nat Commun. 2019 Jul 12;10(1):3094. [Entre los autores Cloe Llorente, Javier Gonzalez-Peñas y Mara Parellada, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón]*

## Riesgo poligénico en autismo



La contratación a cargo de nuestro proyecto dirigido al estudio de biotipos en TEA (FIS 2017) de un genetista post-doctoral, incrementó de forma importante nuestra capacidad de investigar de una forma más protagonista las alteraciones genéticas asociadas con el autismo, y la arquitectura genética de distintos fenotipos.

Uno de los primeros trabajos ha sido, siguiendo la observación de la alta presencia de sintomatología sub-sindrómica en TEA (ver arriba), estudiar la contribución poligénica asociada con distintos trastornos psiquiátricos, a la aparición de un fenotipo autista. La herencia poligénica tiene que ver con la herencia de muchos genes distintos con escaso riesgo cada uno de ellos de dar lugar a un trastorno, pero que en combinación (la suma de muchos de ellos) pueden arrojar un riesgo importante. Es la herencia predominante de la mayoría de los rasgos físicos y de las enfermedades complejas. Los resultados muestran que en los pacientes con TEA-SDI hay una herencia poligénica de variantes relacionadas con otros trastornos psiquiátricos como TDAH, esquizofrenia y depresión, significativamente mayor que la que aparece en pacientes con TEA subtipo autismo o Trastorno Generalizado del Desarrollo (según terminología DSM-IV). Esto apoya lo que se ve en la clínica de la alta comorbilidad de TEA (tipo Asperger) con otros síntomas o trastornos psiquiátricos.

González-Peñas et al. *Translational Psychiatry* (2020) 10:258  
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-0999-7>

Translational Psychiatry

### ARTICLE

### Open Access

#### Psychiatric comorbidities in Asperger syndrome are related with polygenic overlap and differ from other Autism subtypes

Javier González-Peñas<sup>1</sup>\*, Javier Costas Costas<sup>1</sup>, Alicia García-Alcón<sup>2</sup>, María José Penzol<sup>3</sup>, Julia Rodríguez<sup>2</sup>, Cristina Rodríguez-Fontenla<sup>4</sup>, Ariana Alonso-González<sup>5</sup>, Montse Fernández-Prieto<sup>6</sup>, Ángel Carracedo<sup>7</sup>, Celso Arango<sup>8</sup> and Mara Parellada<sup>9</sup>

#### Abstract

There is great phenotypic heterogeneity within autism spectrum disorders (ASD), which has led to question their classification into a single diagnostic category. The study of the common genetic variation in ASD has suggested a greater comorbidity of other psychiatric conditions in Asperger syndrome (AS) than in the rest of the DSM-IV ASD subtypes (Non-AS). Here, using available genetic data from previously performed genome-wide association studies (GWAS), we aimed to study the genetic overlap between five of the most related disorders (schizophrenia (SCZ), major depression disorder (MDD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety disorders (ANX) and obsessive-compulsive disorders (OCD) and autism (AS) and AS, comparing it with the overlap between AS subtypes. A Spanish cohort of 300 individuals (N = 371) was exome sequenced as part of the Autism Sequencing Consortium (ASC) and 241 trios were extensively characterized to be diagnosed with AS following DSM-IV and Gilberg's criteria (N = 39) or not (N = 202). Following exome imputation, polygenic risk scores (PRS) were calculated for ASD, SCZ, MDD, ADHD, MDD, ANX, and OCD from available summary data from Psychiatric Genetic Consortium (PGC) repository in the Spanish trios' cohort. By using polygenic transmission disequilibrium test (ptDT), we reported that risk for SCZ ( $P_{\text{AS}} = 0.008$ , corrected  $P_{\text{AS}} = 0.0409$ ), ADHD ( $P_{\text{AS}} = 0.027$ , corrected  $P_{\text{AS}} = 0.0501$ ) and MDD ( $P_{\text{AS}} = 0.039$ , corrected  $P_{\text{AS}} = 0.0501$ ) is overrepresented in the AS group compared to Non-AS. Notably, the overlap between AS and Non-AS is significantly higher than between AS and AS subtypes. The results from ptDT tests suggested two differentiated clusters of subjects, one of which is significantly enriched in AS ( $P = 0.025$ ). Subsequent analysis with S-Prediction, a recently developed software to predict gene expression from genotype data, revealed a clear pattern of correlation between cortical gene expression in ADHD and AS ( $P < 0.0001$ ) and a similar strong correlation pattern between MDD and AS, but also extendable to another non-brain tissue such as lung ( $P < 0.001$ ). Altogether, these results support the idea of AS being qualitatively distinct from Non-AS autism and consistently evidence the genetic overlap between AS and ADHD, MDD, or SCZ.

#### Introduction

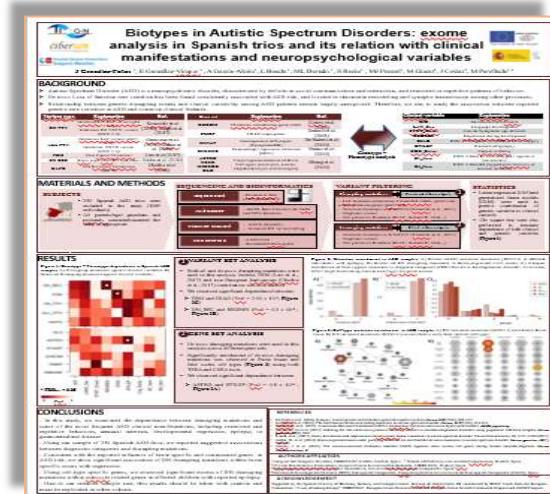
Autism spectrum disorders (ASD) comprise a group of complex neurodevelopmental disorders characterized by restricted interests, impaired social interaction, and stereotyped and repetitive behaviors<sup>1</sup>. Epidemiological studies reflect that around 1% of worldwide population could have ASD diagnosis<sup>2</sup>. The lack of empirical evidence to support the appropriateness of different ASD subtypes

Correspondence: Javier González-Peñas (jgonzpe@uclm.es)  
<sup>1</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Centro de Investigación en Enfermedades del Desarrollo (CIDE), Madrid, Spain  
<sup>2</sup> Grupo de Medicina Antropos, Fundación Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain  
<sup>3</sup> Servicio de Genética, Fundación Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain  
<sup>4</sup> Servicio de Genética, Fundación Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain  
<sup>5</sup> Servicio de Genética, Fundación Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain  
<sup>6</sup> Servicio de Genética, Fundación Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain  
<sup>7</sup> Servicio de Genética, Fundación Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain  
<sup>8</sup> Servicio de Genética, Fundación Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain  
<sup>9</sup> Servicio de Genética, Fundación Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

© The Author(s). 2020. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International license, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

**González-Peñas J, Costas JC, García-Alcón A, Penzol MJ, Rodríguez J, Rodríguez-Fontenla C, Alonso-González A, Fernández-Prieto M, Carracedo Á, Arango C, Parellada M. Psychiatric comorbidities in Asperger syndrome are related with polygenic overlap and differ from other Autism subtypes. *Transl Psychiatry*. 2020 Jul 30;10(1):258**

## Aspectos fenotípicos y su relación con factores de riesgo genéticos y ambientales



González-Peñas J, García-Alcón A, Boada L, Dorado M, Lamparero S, Penzol MJ, Gonzalez-Vioque E, Costas J, Parelada, M. *Biotypes in Autistic Spectrum Disorders: exome analysis in 250 Spanish trios and its relation with clinical manifestations and neuropsychological variables.* European Neuropsychopharmacology, 2019, 29, S893-S894. [Póster presentado en **World Congress of Psychiatric Genetics 2017**]



Hasta que se disponga de la muestra completa que permita análisis de clusters con todas las variables en estudio, se han ido analizando aspectos parciales de la influencia de algunos factores individuales sobre aspectos del fenotipo, como el tipo de autismo o la gravedad de los síntomas. En este sentido hemos podido demostrar que, en nuestra muestra de pacientes con TEA, la edad avanzada de las madres se asocia con tener un hijo con Trastorno de Asperger y no otro tipo de autismo y que el mayor riesgo poligénico de autismo (combinado con el riesgo de otros trastornos psiquiátricos) y mayores rasgos autistas en los padres (medidos con el instrumento Autism.



Uno de los objetivos fundamentales de la línea de investigación TEA del Hospital Gregorio Marañón es establecer correspondencias genotipo-fenotipo que nos i) ir incrementando el conocimiento de las bases biológicas de los TEA e ii) ir identificando biotipos diferentes dentro de los TEA, acotando los focos o dianas de intervención molecular de distintos grupos de pacientes TEA. Para ello, estamos reclutando una muestra amplia de pacientes con TEA, y sus muestras biológicas, para ir estudiando qué dificultades en el desarrollo y en la conformación somática tienen distintos grupos de pacientes, de manera que podamos ir afrontando sus tratamientos de una manera cada vez más específica.

Presentamos aquí los resultados preliminares presentados en congresos, generalmente internacionales y específicos de autismo.

Quotient) se asocian también con tener un hijo con el subtipo Asperger dentro del autismo.

**Comunicación oral:** *Influence of parental and obstetric risk factors into cognition and symptomatology in Autism Spectrum Disorders", Risk and protective environmental factors associated with autism, 2018 Distinction Francesca Benassi Scientific Award. García Alcón, AliciaRoma – Italia*





## Eje intestino-cerebro

Cada vez se sabe más de la importancia del intestino como órgano inmunológico y su relación, sobre todo en etapas tempranas, con el neurodesarrollo. También, se está estudiando mucho la relación de la microbiota con el bienestar o malestar psíquico, tanto en su origen como en el mantenimiento de situaciones de desequilibrio fisiológico a lo largo de la vida. Dentro de la línea de estudio de alteraciones en el eje intestino-cerebro, y dada la gran diversidad de datos de prevalencia de trastornos gastrointestinales funcionales (fGID) en los TEA, revisamos dicha prevalencia en nuestro contexto. Para ello, estudiamos la prevalencia de síntomas fGID en los pacientes atendidos en el programa específico de autismo del Hospital GU Gregorio Marañón durante los 3 primeros años de disponibilidad de historia electrónica. De los 845 pacientes diferentes atendidos, un 30,5 % tenían fGID según la información recogida en un cuestionario estructurado de recogida de información clínica al ingreso en el programa. En la mitad de los casos, el síntoma principal era estreñimiento. Esta condición se asocia en nuestra muestra con discapacidad intelectual, problemas de sueño y problemas de conducta.

*Penzol MJ, Salazar de Pablo G, Llorente C, Moreno C, Hernández P, Dorado ML, Parellada M. Functional Gastrointestinal Disease in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Descriptive Study in a Clinical Sample. Front Psychiatry. 2019 Apr 10;10:179*



frontiers  
in Psychiatry

ORIGINAL RESEARCH  
Published: 10 April 2019  
doi: 10.3389/fpsyg.2019.003179

**Functional Gastrointestinal Disease in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Descriptive Study in a Clinical Sample**

Maria José Penzol<sup>1,2\*</sup>, Gonzalo Salazar de Pablo<sup>1</sup>, Cíoc Llorente<sup>1</sup>, Carmen Moreno<sup>1</sup>, Patricia Hernández<sup>1</sup>, María Luisa Dorado<sup>1</sup> and María Parellada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, CIBER-BM, CIBERSAM, Madrid, Spain, <sup>2</sup>Master's Medicine Ph.D. Program, University of San Carlos de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

**Introduction:** Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous group of neurodevelopmental disorders with complex multifactorial etiologies. Medical comorbidities are common in ASD and include functional gastrointestinal disorders (fGID), which are reported in 30–70% of patients. In this research study, we aimed to systematically assess the prevalence of gastrointestinal problems in ASD and describe their clinical comorbidity.

**Methods:** In this retrospective study, we reviewed the medical records of all patients admitted to the Comprehensive Medical Program for ASD (AMITEA) at Gregorio Marañón University Hospital from January 2012 to December 2015. All patients fulfilled the clinical criteria for ASD (DSM-IV-TR). In addition to fGID, epidemiological and clinical variables were collected at intake. Clinical and demographic features were compared among subjects with and without comorbid gastrointestinal problems.

**Results:** The analyses included all patients with documented information about presence/absence of fGID ( $n = 845$ ; 95% of patients). Ages ranged from 1 to 63 years (mean = 10.52; SD = 8.92; 80.4% males). At least one fGID was present in 30.5% of patients, constipation being the most prevalent (47.4% of fGID patients). fGID were significantly associated with intellectual disability (ID) ( $p = 0.017$ ), sleep disorders ( $p = 0.012$ ), and prescription of psychopharmacological treatment ( $p = 0.019$ ).

**Conclusions:** Almost one-third of ASD patients in our sample had at least one fGID. The presence of fGID was associated with ID, sleep problems and with behavioral problems (as measured by the prescription of psychotropic drugs). This subsample of ASD patients with fGID deserves particular attention in future research projects, focusing on specific phenotypic characteristics and overlapping biological markers that may underlie both pathologies.

**Keywords:** functional gastrointestinal disease, autism spectrum disorder, clinical comorbidity, prevalence, retrospective study



## Farmacología en TEA- Ensayos clínicos y otros



Un trabajo muy bien publicado respecto a la visibilidad del grupo, con autoría principal, es una revisión meta-analítica de las intervenciones dietéticas en autismo publicado en *Pediatrics* en 2019. En este trabajo, inicialmente motivado por la enorme prevalencia de uso de restricciones o suplementaciones alimentarias sin evidencia alguna en las familias de niños con TEA, se revisaron todos los trabajos con una metodología de ensayo clínico doble-ciego controlado con placebo si existían al menos 3 estudios con el mismo tipo de intervención y una valoración de eficacia comparable. Encontramos que la metodología de los estudios era tan dispar, y las intervenciones utilizadas tan variada, que era muy difícil extraer conclusiones. A pesar de ello los resultados mostraron que algunas intervenciones específicas (fundamentalmente omega-3 y suplementos vitamínicos) pueden mejorar de forma modesta algunos síntomas (tanto nucleares como asociados) y la disfuncionalidad asociada.

*Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Moreno C, Durán-Cutilla M, Ayora M, González-Vioque E, de Matteis M, Hendren RL, Arango C, Parelada M. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. Pediatrics. 2019 Nov;144(5):e20183218*

# PEDIATRICS

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

**Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis**

David Fraguas, MD, PhD,<sup>1</sup> Encarnación M. Díaz-Caneja, MD, PhD,<sup>1</sup> Laura Pina-Camacho, MD, PhD,<sup>1</sup> Carmen Moreno, MD, PhD,<sup>2</sup> Manuel Durán-Cutilla, MD,<sup>3</sup> Miriam Ayora, MD,<sup>4</sup> Esteban González-Vioque, PhD,<sup>5</sup> María de Matteis, MD,<sup>6</sup> Robert L. Hendren, MD,<sup>7</sup> Carlos Arango, MD,<sup>8</sup> Mara Parelada, MD,<sup>9</sup> and

**abstract**

**OBJECTIVE:** Dietary interventions such as restrictive diets or supplements are common treatments for young people with autism spectrum disorder (ASD). Evidence for the efficacy of these interventions is still controversial.

**METHODS:** To assess the efficacy of specific dietary interventions on symptoms, functions, and clinical domains in subjects with ASD by using a meta-analytic approach.

**DATA SOURCES:** Ovid Medline, PsycINFO, Embase databases.

**STUDY SELECTION:** We selected placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trials assessing the efficacy of dietary interventions in ASD published from database inception through September 2017.

**DATA EXTRACTION:** Outcome variables were subsumed under 4 clinical domains and 17 symptoms and/or functional groups. Standardized effect sizes were used as estimates of the effect size of each study. Individual studies were plotted as points.

**MEASURES:** In this meta-analysis, we examined 27 double-blind, randomized clinical trials, including 1020 patients with ASD: 542 in the intervention arms and 478 in the placebo arms. Participant-weighted average age was 7.1 years. Participant-weighted average intervention duration was 16.8 weeks. Dietary supplementation (including omega-3, vitamin supplementation, and/or other supplementation), omega-3 supplementation, and vitamin supplementation were more efficacious than the placebo at improving several symptoms, functions, and clinical domains. Effect sizes were small (mean *Hedges' g* for significant analyses was 0.31), with significant heterogeneity and low risk of publication bias.

**LIMITATIONS:** Methodological heterogeneity among the studies in terms of the intervention, clinical measures and outcomes, and sample characteristics.

**CONCLUSIONS:** This meta-analysis does not support nonspecific dietary interventions as treatment of ASD but suggests a potential role for some specific dietary interventions in the management of some symptoms, functions, and clinical domains in patients with ASD.

<sup>1</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, and School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Salud Mental, Madrid, Spain; <sup>3</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom; <sup>4</sup>Department of Biostatistics and Institute of Diagnostic Medicine, Universitat de València, Valencia, Spain; <sup>5</sup>Department of Biological and Chemical Engineering, University of Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, Spain; <sup>6</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain; <sup>7</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; <sup>8</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain; <sup>9</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

**To cite:** Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, et al. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2019;144(5):e20183218

Downloaded from www.aappublications.org by guest on March 5, 2021

**PEDIATRICS** Volume 144, Number 5, November 30/09/2019

**REVIEW ARTICLE**



En nuestro interés de aportar evidencia en un campo donde no existe a día de hoy ningún tratamiento aprobado para el tratamiento, y siguiendo los hallazgos previos de un déficit de capacidad antioxidante en pacientes con TEA, diseñamos, promovimos y realizamos un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo con omega 3 en el brazo de tratamiento activo. Reclutamos 79 niños y adolescentes con TEA y les dimos EPA/DHA en dosis de 950 y 1200 mg/d, según la edad y medimos el efecto sobre la composición de las membranas celulares (eritrocitarias), observando que mejoraba la ratio omega3/omega6, y también el efecto sobre cuestionarios de comportamiento autista y disfunciones funcionales asociadas.

Observamos una mejora dependiente de tratamiento en la composición de las membranas celulares. También observamos una mejora en la motivación y comunicación sociales, aunque en el caso de estas últimas no pudimos establecer si debido al tratamiento o no, por un diseño subóptimo para interpretar este tipo de resultado.

23

**ARTICLE IN PRESS**

*European Neuropsychopharmacology* (ISSN: 0960-222X)

**Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior**

Maria Parellada<sup>a,b,c,d</sup>, Cloe Llorente<sup>a</sup>, Rosa Calvo<sup>a</sup>, Silvia Gutierrez<sup>a</sup>, Luisa Lázaro<sup>a</sup>, Montserrat Graell<sup>a</sup>, María Guisasola<sup>a,d</sup>, María Luisa Dorado<sup>a</sup>, Leticia Boada<sup>a,b</sup>, Jose Romo<sup>a</sup>, Elena Dulin<sup>a</sup>, Inmaculada Sanz<sup>a</sup>, Celso Arango<sup>a,b,c</sup>, Carmen Moreno<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, UCM, CIBERSAM, Spain  
<sup>b</sup>School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain  
<sup>c</sup>Experimental Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain  
<sup>d</sup>Neurology Department, Hospital CIBERSAM, Spain  
<sup>e</sup>Hospital Infantil Niño Jesús (Madrid), CIBERSAM, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, UCM, Madrid, Spain  
<sup>f</sup>Biostatistics Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Received 9 July 2016; revised in revised form 17 July 2017; accepted 20 August 2017

**KEYWORDS**  
 Randomized  
 omega-3  
 autism spectrum  
 disorder  
 fatty acids  
 membranes  
 biomarkers

**Abstract**  
 A high  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 ratio [fatty acid (FA) index] in the cell membrane has been associated with inadequate brain development. It has started to be used as a biomarker of treatment response in autism spectrum disorders. The aim of this study was to determine the effect of omega-3 on the  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 ratio in the erythrocyte membrane  $\omega$ 6/ $\omega$ 3, plasma antioxidant status, randomized, crossover, placebo-controlled study was done. Forty-eight children and adolescents with autism spectrum disorders (ASD) received a  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 ratio of 1.5/1 (PUFA: omega-6/omega-3 ratio) for 12 weeks. Forty-eight children and adolescents with ASD completed the full protocol. Primary outcome measures were the Childhood Autism Rating Scale (CARS) and the Child Global Impairment-Severity. Treatment with  $\omega$ 3 improved  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 ratio (treatment effect  $p < 0.008$ ,  $\omega$ 6/ $\omega$ 3: written tasks,  $\omega$ 6/ $\omega$ 3: drawing tasks). There was a written subjects significant improvement in CARS and a decrease in the Child Global Impairment-Score. There was a written subjects significant improvement in CARS and a decrease in the Child Global Impairment-Score.

**Correspondence to:** Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, UCM, Avda. Madrid 2800, Spain. Tel.: +34 91 420 00 00.  
**E-mail address:** parellada@neurologia.escm.es (M. Parellada).

**https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.08.026**  
 0960-222X/© 2017 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

**Please cite this article as:** Parellada M, Llorente C, Calvo R, Gutierrez S, Lázaro L, Graell M, Guisasola M, Dorado ML, Boada L, Romo J, Dulin E, Sanz I, Arango C, Moreno C. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 27(12):1319-1330.

Parellada M, Llorente C, Calvo R, Gutierrez S, Lázaro L, Graell M, Guisasola M, Dorado ML, Boada L, Romo J, Dulin E, Sanz I, Arango C, Moreno C. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 27(12):1319-1330.

**Journal of Autism and Developmental Disorders**  
<https://doi.org/10.1007/s10802-020-04759-4>

**ORIGINAL PAPER**

**Bumetanide Oral Liquid Formulation for the Treatment of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Design of Two Phase III Studies (SIGN Trials)**

Veronique Crutel<sup>1</sup> · Estelle Lambert<sup>2</sup> · Pierre-François Penelaud<sup>3</sup> · Cristina Albarrán Severo<sup>4</sup> · Joaquin Fuentes<sup>5,6</sup> · Anne-Marie Rosier<sup>7</sup> · Amalia Hervás<sup>8</sup> · Stéphanie Marret<sup>9</sup> · Guillaume Oliveira<sup>10</sup> · María Parellada<sup>11</sup> · Simón Kyaga<sup>12</sup> · Sylvie Gouttefangeas<sup>13</sup> · Marianne Bertrand<sup>14</sup> · Denis Ravel<sup>15</sup> · Bruno Falissard<sup>16</sup>

<sup>1</sup> The Author(s) 2020  
 There are currently no approved pharmacological treatments to improve social reciprocity and limit repetitive and rigid behaviors in autism spectrum disorder (ASD). We describe the design of two Phase III studies evaluating the efficacy/safety of bumetanide oral liquid formulation for the treatment of children and adolescents with ASD. The first study is a double-blind, randomized, placebo-controlled study in children and adolescents with ASD aged 2 to 6 years (n = 200; study 21). The primary endpoint of each is change in Childhood Autism Rating Scale 2 total raw score. The second study is a double-blind, randomized, placebo-controlled study in children and adolescents with ASD aged 2 to 6 years (n = 200; study 22). The primary endpoint of each is change in Childhood Autism Rating Scale 2 total raw score. Both studies will evaluate the efficacy/safety of bumetanide oral liquid formulation to improve social reciprocity and limit repetitive and rigid behaviors in children and adolescents with ASD.

**Keywords** Autism spectrum disorder · Bumetanide · Pediatrics · Randomized controlled trial

**Abstract**  
 Autism spectrum disorder (ASD) is a lifelong neurodevelopmental condition characterized by an early onset of persistent social communication difficulties, repetitive and stereotyped patterns of behavior, interests, or activities, and repetitive patterns of behavior, interests, or activities (American Psychiatric Association 2013, 2016). Today, no pharmacological treatments exist for these symptoms. Associated symptoms and behaviors such as irritability, self-injury, aggression, hyperactivity, inattention, sensory integration disturbances, anxiety, or depressive disorders are frequently reported (Friggstad et al. 2016; Liu et al. 2010). Between one-half and two-thirds of children with ASD experience at least one symptom of ASD.

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10802-020-04759-4>.

<sup>1</sup> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM, Université Paris-Saclay, Paris, France  
<sup>2</sup> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM, Université Paris-Saclay, Paris, France  
<sup>3</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>4</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>5</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>6</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>7</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>8</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>9</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>10</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>11</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>12</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>13</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>14</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>15</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France  
<sup>16</sup> CHU de Toulouse, Toulouse, France

**Published online:** 05 November 2020

Recientemente se ha publicado el protocolo de un ensayo financiado por la Industria en el que se ha probado la bumetanida frente a placebo en TEA. La puesta en marcha de este estudio fase III, proporcionará más datos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de la bumetanida oral líquida en niños y adolescentes con TEA de moderado a grave. El resultado podría contribuir al primer tratamiento farmacológico para mejorar reciprocidad social y limitar las conductas repetitivas y rígidas en TEA, promoviendo así el comportamiento adaptativo y mejorando la calidad de vida en los pacientes y sus familias.

Crutel V, Lambert E, Penelaud PF, Albarrán Severo C, Fuentes J, Rosier A, Hervás A, Marret S, Oliveira G, Parellada M, Kyaga S, Gouttefangeas S, Bertrand M, Ravel D, Falissard B. Bumetanide Oral Liquid Formulation for the Treatment of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Design of Two Phase III Studies (SIGN Trials). *J Autism Dev Disord.* 2020;50

## Otros. Visibilidad y transferencia social



European Psychiatry 28 (2013) 102–109

Available online at  
ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulthe.com/en

Original article

Specialty Care Programme for autism spectrum disorders in an urban population: A case-management model for health care delivery in an ASD population

M. Parellada <sup>a,\*</sup>, L. Boada <sup>b</sup>, C. Moreno <sup>b</sup>, C. Llorente <sup>b</sup>, J. Romo <sup>b</sup>, C. Muela <sup>b</sup>, C. Arango <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Psiquiatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Departamento de Psiquiatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

\* Asociación Nerea Andaluza, Federación Autista, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:  
Received 8 February 2011  
Received in revised form: 17 June 2011  
Accepted 20 June 2011  
Available online 9 September 2011

Keywords:  
Autism  
Quality of care  
Psychiatry as a discipline

ABSTRACT

Subjects with autism spectrum disorders (ASD) have more residual needs and more difficulties accessing health care services than the general population. Their verbal and non-verbal communication difficulties and particular behaviors, along with lack of expertise on the part of physicians and failure of the services to make adjustments, make it difficult for them to obtain an appropriate health care. Psychiatry as a discipline has a role to play in this. The authors propose a case-management model for health care delivery in an urban population with ASD. The model is based on a service that is designed around the concepts of case management, individualization, facilitation, accommodation, information, training and updating, and quality management. Five health care institutions with 602 beds have been involved in this project, including 150 psychiatric units and 1052 beds in other specialties (mainly Nutrition, Stomatology, Neurology and Gastroenterology) in the same period. One of the main goals of this project is to improve the access of subjects with ASD to health care services in order to respond to their specific needs. © 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**1. Introduction**

Subjects with autism spectrum disorders (ASD) seem to have more medical needs and more difficulties in their relationships with health care providers than the general population [21,33,34]. Despite this, few reports on health care models specific to this particular population are available in the literature. The greatest difficulties are related to the lack of resources and the great social and financial burden on both families and resources, warranting programmes that endeavour to maximize the potential of the health care system and the health care system that makes it difficult for them to obtain appropriate care.

Recent prevalence studies have indicated a great increase of ASD in the last 30 years [33]. Although the reasons for the rise are not clear, it is likely that the increase is due to a greater awareness of the condition among parents, medical professionals, and educators, variations in measurement, a true increase in the population, or a combination of these factors, the increased

diagnoses of ASD have important implications for medical resources, in terms of test, delivery, and organization of care [28]. New data from the United States, collected by institutions of the National Institute of Child Health and Human Development Monitoring Network, suggest that approximately 1 in 150 children in the communities studied have an ASD [33].

Many individuals with ASD are non-verbal or minimally verbal and cannot express problems in a clear way. As a result, they may not communicate information about their symptoms as clearly as their typically developing peers. Even individuals with ASD who are verbal may communicate their symptoms in a different way than other individuals, often failing to fully describe subjective experiences or symptoms [8]. In addition, sensory processing deficits may limit their ability to report pain or accurately identify the origin of their discomfort [3]. Furthermore, the way in which individuals with ASD experience their symptoms and discomfort may affect the level of alertness and attention and emotional processing abilities. This may also reduce cognitive and communication capacity, which in the individuals with ASD are already partially limited. The threshold for discomfort, confusion, frustration, aggressiveness, and perceptual disturbances may lower. This, together with the emotional

\* Corresponding author.  
E-mail address: parellada@egm.es (M. Parellada).

0824-6338/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.eurpsy.2011.06.006

Con la intención de mejorar la práctica asistencial en relación con los problemas médicos asociados al TEA, se publican aquellas prácticas que puedan servir de modelo para otros entornos. Así, tenemos dos ejemplos de publicaciones específicas dirigidas en este sentido. Por un lado, publicamos en 2013 el modelo de asistencia sanitaria especializada a personas con Trastornos del Espectro Autista del Hospital GU Gregorio Marañón, puesto en marcha en abril de 2009 y por otro lado, publicamos el trabajo conducente a la creación de la página web que se diseñó tras convenio con la Fundación Orange, para la facilitación de las visitas médicas a las personas con TEA ([www.doctortea.org](http://www.doctortea.org)).

**Parellada M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Muela C, Arango C. Specialty Care Programme for autism spectrum disorders in an urban population: A case-management model for health care delivery in an ASD population. Eur Psychiatry. 2013 Feb;28(2):102–9**



*Boada L, Parellada M. Seeing the doctor without fear: www.doctortea.org for the desensitization for medical visits in Autism Spectrum Disorders. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2017 Jan-Mar;10(1):28-32. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2016.09.005. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27964853*

25

Publicado en forma de página web



Rev Psiquiatr Salud Mental (Barc). 2017;10(1):28-32.

**Revista de Psiquiatría y Salud Mental**

**BRIEF REPORT**

**Seeing the doctor without fear: www.doctortea.org for the desensitization for medical visits in Autism Spectrum Disorders<sup>1</sup>**

**Leticia Boada<sup>1</sup>, Mara Parellada<sup>1</sup>**

**Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Centro de Investigación Biomédica en Salud Mental (CIBERSAM), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain**

Received 22 July 2016; accepted 17 September 2016.  
Available online 10 March 2017.

**KEYWORDS**  
Phobia; Systemic desensitization; Psychiatry; Autism; Anxiety.

**Abstract**  
Introduction: Doctor Tea is an online website designed to facilitate medical visits for those with autism spectrum disorder and their families. Patients diagnosed with autism have any fear, phobia or anxiety related to the medical system, but not always the same characteristics that are often not accommodated by medical services. This lack of medical accommodation often creates a very negative, avoidant and sometimes traumatic atmosphere, when visiting medical facilities. Doctor Tea, with simple and direct didactic materials, including videos, drawings, infographics, such as medical tools or checklists, as well as efficacy in tailoring new situations and object sensory thresholds. Doctor Tea aims to reduce anxiety before medical consultations and to facilitate the medical visit.

Material and method: The website, [www.doctortea.org](http://www.doctortea.org), provides information and materials: stories, cartoons, pictogram sequences, etc. about the most frequent medical procedures and medical visits. The website is a didactic tool designed to help the medical team and the doctors and families of patients with autism about the most common medical problems associated with autism.

Results: A total of 17,091 different users visited the website during 2016, with a total of 22,246 online visitors, and more than 12 different countries visit the website's pages in November 2016.

Conclusions: The characteristics with the medical procedures and its components appear to decrease the anxiety in patients with autism during medical visits, as well as updating the effectiveness of their medical visits and tests.

© 2016 SEPF y SEPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

<sup>1</sup> Please cite this article as: Boada L, Parellada M. Seeing the doctor without fear: www.doctortea.org para la habilitación al consumo médico de pacientes con autismo. Rev Psiquiatr Salud Mental (Barc). 2017;10(1):28-32.

<sup>2</sup> Corresponding author.

<sup>3</sup> Available online at: [www.scp.org.es](http://www.scp.org.es) [in Spanish].

Doctor Tea, programa promovido por la Fundación Orange y la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón, pretende facilitar las visitas médicas de las personas con Trastornos del Espectro del Autismo (TEA) proporcionando información a los pacientes sobre las prácticas médicas más frecuentes para que las puedan entender y anticipar, así como proporcionar [información a los médicos](#) sobre las características de estos pacientes y [consejos prácticos para las familias](#).

Además, proporciona la posibilidad de ver los espacios donde suelen tener lugar las consultas y los procedimientos médicos y permite conocer a las personas que suelen atender a los pacientes.

El proyecto se centra inicialmente en los servicios de especialidades y pruebas médicas demandados por la población TEA según los datos obtenidos en la actividad del Programa AMI-TEA.

## Reflexiones teóricas

La ausencia de la Especialidad de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, situación única e insólita en Europa, hace de rémora para un adecuado ejercicio de la profesión de psiquiatra especialista en niños y adolescentes, por su impacto en la formación de los profesionales que ejercen como tales. La formación, sin un marco adecuado que la regule, es, inevitablemente, tremadamente heterogénea e insuficiente. Esto afecta tanto a los aspectos asistenciales como a los de investigación. El recorrido hacia la aprobación de la Especialidad está iniciado hace muchos años y es esperable que se concrete a no mucho tardar.



En ese sentido, y cuestionando el sobredimensionamiento relativo de los recursos puestos al servicio de la psiquiatría de adultos, en detrimento de la psiquiatría del niño y adolescente, se envió (y fue publicada) una editorial a la revista European Child and Adolescent Psychiatry, señalando la enorme importancia de dedicar recursos humanos y económicos a una etapa donde se puede hacer prevención primaria y secundaria de una manera mucho más eficaz que en la etapa adulta, y donde las posibilidades de modificaciones estructurales y funcionales del cerebro tras una intervención externa deberían ser mayores.

*Why psychogeriatrics starts right after adolescence*  
Parellada M. Eur Child Adolesc Psychiatry 2013.



En segundo lugar, un ámbito de transformación extraordinaria dentro de la psiquiatría del niño y del adolescente a lo largo de las últimas décadas ha sido la conceptualización del autismo como un espectro muy amplio de manifestaciones disfuncionales que tienen en común una triada de síntomas que son las dificultades en la comunicación, en la interacción social recíproca y en el patrón y flexibilidad de intereses y comportamientos. Dentro de las diferentes manifestaciones de ese espectro, se empezó a hablar en los años 80 de un cuadro de trastorno del neurodesarrollo sin afectación intelectual global pero con graves dificultades en la triada de síntomas arriba señalada y caracterizado además, por una cierta inclinación social acompañada de incompetencia importante para relacionarse adecuadamente y que se denominó Trastorno de Asperger. Fue muy notorio cómo el término Trastorno de Asperger caló en entornos académicos y sociales generales y como una comunidad de personas desadaptadas por diferentes razones se fueron identificando con ese término para explicar su problemática. Sin embargo, en ambientes más científicos no se ha conseguido llegar a un consenso respecto a lo nuclear del Trastorno de Asperger, y esto, junto con factores socio-políticos, han llevado a la situación actual de ser un término en extinción.

Dado que muchos de nuestros estudios iniciales se realizaron con pacientes diagnosticados de Trastorno de Asperger se publica este trabajo sobre la situación nosológica actual y el posible devenir de este término para explicar, entre otras cosas, el por qué de la nomenclatura actual de TEA sin discapacidad intelectual (TEA-SDI) frente a Trastorno de Asperger, mucho más utilizado hace pocos años.



## What does the future hold for Asperger syndrome? Parellada M. Rev Psiquiatr Salud Mental 2019

## Palabras finales:

Se ha recogido en esta primera Newsletter la trayectoria de investigación en Trastornos del Espectro Autista del grupo de autismo del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Grupo 1 del CIBERSAM.

La línea de investigación en autismo surgió de la línea de investigación en psicosis de inicio temprano del grupo de Neurociencias del instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón (IiSGM) de una forma natural según estudiábamos las psicosis de inicio temprano, con la necesidad de aportar información sobre las bases neurobiológicas del desarrollo que sustentaban otros Trastornos del Neurodesarrollo, de inicio aún más temprano, los Trastornos del Espectro Autista.

Los estudios de solapamiento autismo-psicosis llevaron a un incremento de la atención a personas con TEA en SEPNA lo que llevó a que se abriera, en el HGUGM, el primer programa específico para la atención a personas con TEA en el entorno sanitario. La enorme afluencia de pacientes a este programa (actualmente 3000 pacientes en cartera) llevó a realizar observaciones clínicas sin respuesta científica en las que quisimos profundizar. Posteriormente, la línea de investigación en TEA fue adoptando un perfil indisolublemente ligado a la labor asistencial realizada en el Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente. La existencia de fenotipos distintivos dentro de los pacientes atendidos, muy heterogéneos pero entre los que podían identificarse patrones fenotípicos, nos han llevado a plantear sucesivas hipótesis y proyectos en la línea de poder identificar fenotipos distintivos con bases biológicas comunes (biotipos). Actualmente estamos inmersos en el estudio de estos biotipos, y en el estudio de las correspondencias entre genotipos, vías fisiopatológicas (*pathways* moleculares) y fenotipos característicos.

Los aspectos esenciales de la investigación en curso son la caracterización profunda (clínica y biológica), la multidisciplinariedad y la traslacionalidad, tanto en sentido investigación básica y clínica como en el sentido de estudiar aspectos de las enfermedades que nos lleven a aportar evidencia que nos permita mejorar el tratamiento médico de las personas con TEA.

La oportunidad es también un concepto necesario en este contexto. Así, el plantearse objetivos directamente desde lo asistencial, lo cual solo es posible en el marco de la estructura de enseñanza de las ciencias médicas en las propias instituciones sanitarias que nuestro entorno regulatorio permite, es probablemente la única forma de hacer una investigación clínica con sentido.

En relación con esto queremos poner en valor la riqueza de la multidisciplinariedad profesional que convive en los Servicios asistencial y Grupo de investigación donde desarrollo mi labor; la riqueza de la heterogeneidad de competencias, ambiciones e intereses, sin las cuales no podrían suceder investigaciones como las que desarrollamos, ni la posibilidad de desarrollos personales diferenciados que permitan tener un grupo con la diversidad que enriquece cualquier acción humana.

## Bibliografía citada

Boada L, Parellada M. Seeing the doctor without fear: www.doctortea.org for the desensitization for medical visits in Autism Spectrum Disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017 Jan-Mar;10(1):28-32.

Bos DJ, Merchán-Naranjo J, Martínez K, Pina-Camacho L, Balsa I, Boada L, Schnack H, Oranje B, Desco M, Arango C, Parellada M, Durston S, Janssen J. Reduced Gyration Is Related to Reduced Interhemispheric Connectivity in Autism Spectrum Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015 Aug;54(8):668-76.

Burdeus M, et al. Characterization of the clinical phenotype in Phelan-McDermid Syndrome (SHANK3), Last autor: Mara Parellada. En preparación para su publicación.

Caamaño M, Boada L, Merchán-Naranjo J, Moreno C, Llorente C, Moreno D, Arango C, Parellada M. Psychopathology in children and adolescents with ASD without mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 2013 Oct;43(10):2442-9.

Crutel V, Lambert E, Penelaud PF, Albarrán Severo C, Fuentes J, Rosier A, Hervás A, Marret S, Oliveira G, Parellada M, Kyaga S, Gouttefangeas S, Bertrand M, Ravel D, Falissard B. Bumetanide Oral Liquid Formulation for the Treatment of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Design of Two Phase III Studies (SIGN Trials). *J Autism Dev Disord.* 2020;5.

De Rubeis S, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 2014 Nov 13;515(7526):209-15.

Díaz-Caneja CM, Schnack H, Martínez K, Santonja J, Alemán-Gómez Y, Pina-Camacho L, Moreno C, Fraguas D, Arango C, Parellada M, Janssen J. Neuroanatomical deficits shared by youth with autism spectrum disorders and psychotic disorders. *Hum Brain Mapp.* 2019 Apr 1;40(5):1643-1653.

Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Moreno C, Durán-Cutilla M, Ayora M, González-Vioque E, de Matteis M, Hendren RL, Arango C, Parellada M. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2019 Nov;144(5):e20183218.

González-Peñas J, Costas JC, García-Alcón A, Penzol MJ, Rodríguez J, Rodríguez-Fontenla C, Alonso-González A, Fernández-Prieto M, Carracedo Á, Arango C, Parellada M. Psychiatric comorbidities in Asperger syndrome are related with polygenic overlap and differ from other Autism subtypes. *Transl Psychiatry.* 2020 Jul 30;10(1):258.

Lahera G, Boada L, Pousa E, Mirapeix I, Morón-Nozaleda G, Marinas L, Gisbert L, Pamiàs M, Parellada M. Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation. *J Autism Dev Disord.* 2014 Aug;44(8):1886-96.

Lim ET, et al. Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci.* 2017 Sep;20(9):1217-1224. doi: 10.1038/nn.4598. Epub 2017 Jul 17. Erratum in: *Nat Neurosci.* 2020 Sep;23(9):1176.

Martínez K, Merchán-Naranjo J, Pina-Camacho L, Alemán-Gómez Y, Boada L, Fraguas D, Moreno C, Arango C, Janssen J, Parellada M. Atypical age-dependency of executive function and white matter microstructure in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Nov;26(11):1361-1376.

Mayoral M, Merchán-Naranjo J, Rapado M, Leiva M, Moreno C, Giráldez M, Arango C, Parellada M. Neurological soft signs in juvenile patients with Asperger syndrome, early-onset psychosis, and healthy controls. *Early Interv Psychiatry*. 2010 Nov;4(4):283-90.

Merchán-Naranjo J, Boada L, del Rey-Mejías Á, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Executive function is affected in autism spectrum disorder, but does not correlate with intelligence. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016 Jan-Mar;9(1):39-50

Merchán-Naranjo J, Mayoral M, Rapado-Castro M, Llorente C, Boada L, Arango C, Parellada M. Estimation of the intelligence quotient using Wechsler Intelligence Scales in children and adolescents with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jan;42(1):116-22.

Parellada M. What does the future hold for Asperger syndrome? *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2019.

Parellada M, Pina-Camacho L, Moreno C, Aleman Y, Krebs MO, Desco M, Merchán-Naranjo J, Del Rey-Mejías A, Boada L, Llorente C, Moreno D, Arango C, Janssen J. Insular pathology in young people with high-functioning autism and first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2017 Oct;47(14):2472-2482.

Parellada M, Llorente C, Calvo R, Gutierrez S, Lázaro L, Graell M, Guisasola M, Dorado ML, Boada L, Romo J, Dulin E, Sanz I, Arango C, Moreno C. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Dec;27(12):1319-1330.

Parellada M, Penzol MJ, Pina L, Moreno C, González-Vioque E, Zalsman G, Arango C. The neurobiology of autism spectrum disorders. *Eur Psychiatry*. 2014 Jan;29(1):11-9.

Parellada M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Muela C, Arango C. Specialty Care Programme for autism spectrum disorders in an urban population: A case-management model for health care delivery in an ASD population. *Eur Psychiatry*. 2013 Feb;28(2):102-9.

Parellada M, Moreno C, Mac-Dowell K, Leza JC, Giraldez M, Bailón C, Castro C, Miranda-Azpiazu P, Fraguas D, Arango C. Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. *J Psychiatr Res*. 2012 Mar;46(3):394-401.

Parellada M. Why psychogeriatrics starts right after adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013.

Penzol MJ, Salazar de Pablo G, Llorente C, Moreno C, Hernández P, Dorado ML, Parellada M. Functional Gastrointestinal Disease in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Descriptive Study in a Clinical Sample. *Front Psychiatry*. 2019 Apr 10;10:179

Pina-Camacho L, Villero S, Fraguas D, Boada L, Janssen J, Navas-Sánchez FJ, Mayoral M, Llorente C, Arango C, Parellada M. Autism spectrum disorder: does neuroimaging support the DSM-5 proposal for a symptom dyad? A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging studies. *J Autism Dev Disord*. 2012 Jul;42(7):1326-41.

Postema MC, et al. Altered structural brain asymmetry in autism spectrum disorder in a study of 54 datasets. *Nat Commun*. 2019 Oct 31;10(1):4958. Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada, Joost Janssen, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Ramos M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Parellada M. Attitude and risk of substance use in adolescents diagnosed with Asperger syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Dec 1;133(2):535-40.

Salpietro V, et al. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders. *Nat Commun.* 2019 Jul 12;10(1):3094.

Satterstrom FK, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell.* 2020 Feb 6;180(3):568-584.e23.

Soler J, Fañanás L, Parellada M, Krebs MO, Rouleau GA, Fatjó-Vilas M. Genetic variability in scaffolding proteins and risk for schizophrenia and autism-spectrum disorders: a systematic review. *J Psychiatry Neurosci.* 2018 Jul;43(4):223-244.

van Rooij D, et al. Cortical and Subcortical Brain Morphometry Differences Between Patients With Autism Spectrum Disorder and Healthy Individuals Across the Lifespan: Results From the ENIGMA ASD Working Group. *Am J Psychiatry.* 2018 Apr 1;175(4):359-369. Entre los autores Celso Arango, Mara Parellada, Joost Janssen, del Instituto de Psiquiatría y Salud mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

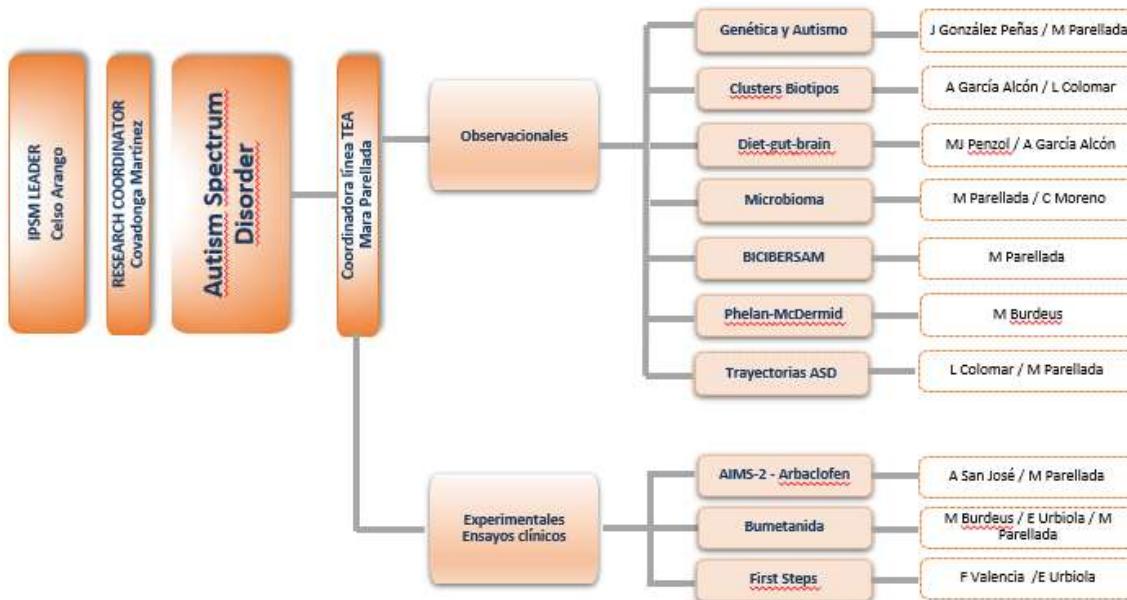
### **Tesis doctorales:**

"Detección de beta-7 casomorfina en orina de niños con autismo". Doctoranda: Prado Ayala Muñoz. 3 de febrero de 2014. Departamento de Psiquiatría, Universidad Complutense de Madrid.

"Application of magnetic resonance imaging to the study of autism spectrum disorders and psychotic disorders". Doctoranda: Laura Pina-Camacho. Doctorado Europeo. Departamento de Psiquiatría, Universidad Complutense de Madrid. Leída. 22/1/2016 Sobresaliente Cum Laude por Unanimidad.

"Cognición no social y neuroimagen en TEA sin discapacidad intelectual". Doctoranda Jessica Merchán Naranjo. Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid. Leída 15/12/2016. Sobresaliente Cum Laude por Unanimidad

## Líneas de investigación en curso AMI-TEA



## EQUIPO (2009-2019):

## Coordinadora médica:

Mara Parellada.

## Psiquiatras (a tiempo parcial):

Mara Parellada, Carmen Moreno, Patricia Hernández, David Fraguas\*, Cloe Llorente, María Luisa Dorado, Mª José Penzol\*, Mª Luisa Dorado, Elena Urbiola, Lourdes Sipos, María Canicer, Abigail Huertas

## Enfermería:

Coordinadoras asistenciales: Jose Romo\*, Cristina Vicente, Mar Bernal\*, Ana Pecharroman.

Auxiliares de enfermería: Yolanda Bercial, Concepción Muñoz, Pilar Llorente\*.

## Psicólogas (a tiempo parcial)

Laura López, Leticia Boada, Mar Rivas\*.

## Trabajo Social:

Sonia Santos-Pintado

## Investigación:

Antonia Sanjosé, Mónica Burdeus, Alicia García-Alcón, Elisa Rodríguez-Toscano\*, Alexandra Garriz, Prado Ayala\*, Laura Pina-Camacho\*, Elena Serrano Dostowsky\*, Jessica Merchán-Naranjo\*, Marta Caamaño\*, Patricia Rubio\*, Laura Colomar, María Torrero, María Lucas, Pamela Rodríguez, Sandra Recio, Javier González-Peñas, Álvaro Andreu-Bernabéu\*.

\*Actualmente no forman parte del equipo