

Autismo y medio ambiente: retos y oportunidades para la investigación

Bruce M. Altevogt, PhD^a, Sarah L. Hanson, BA^a, y Alan I. Leshner, PhD^{a,b}

El trastorno de espectro autista (TEA) es un trastorno complejo del desarrollo que afecta dramáticamente a la vida de los pacientes, sus familias y la comunidad en conjunto. Se desconocen sus causas; no obstante, un número cada vez mayor de pruebas sugiere una interacción compleja entre los estresores medioambientales, mutaciones genéticas y otros factores biológicos que probablemente desempeñan un papel significativo en su desarrollo y/o progresión. El 18 y 19 de abril de 2007 el Institute of Medicine's Forum of Neuroscience and Nervous System Disorders ofreció un seminario para proporcionar una sede que reuniera a científicos, los principales patrocinadores de la investigación relacionada con el autismo y miembros de la comunidad autista –pacientes, familiares y grupos de apoyo de la enfermedad– con el objetivo de abordar los aspectos científicos más prometedores y las oportunidades más apremiantes. La amplia participación por parte de la comunidad autista enriqueció la reunión significativamente mediante su contribución a una perspectiva válida y personal que con frecuencia se pasa por alto en las reuniones científicas. También se inició una mejor asociación pública-privada en la que estaban representados todos los interesados. Partiendo de las presentaciones y discusiones que siguieron, se identificó una diversidad de importantes oportunidades científicas en cinco categorías generales: 1) oportunidades para el progreso de la investigación clínica, 2) oportunidades para mejorar los estudios epidemiológicos, 3) oportunidades para mejorar la comprensión de la patología y etiología del autismo, 4) necesidades de instrumentos e infraestructuras y 5) oportunidades para una colaboración pública-privada. Este seminario demostró que el compromiso público íntegro puede realzar considerablemente las

actividades, como este seminario y sus resultados. Además, esperamos que esta lista de retos científicos, necesidades y oportunidades contribuya a formular un programa de investigación más detallado.

El trastorno de espectro autista (TEA) es un complejo trastorno del desarrollo neurológico que suele diagnosticarse en niños antes de los 3 años de edad. Sus características distintivas son el deterioro en la interacción social, de las habilidades del lenguaje, en particular en la comunicación social, y el juego imaginativo, junto con una tendencia hacia diversos tipos de actividades repetitivas e intereses fijos¹. En la actualidad, se desconocen sus causas; no obstante, hoy día las pruebas sugieren que el entorno podría desempeñar un papel significativo desencadenando la enfermedad, probablemente no por sí solo sino a través de una interacción compleja con las susceptibilidades genéticas.

Como respuesta a la solicitud de los Secretary of Health and Human Services de Estados Unidos, el Institute of Medicine's Forum of Neuroscience and Nervous System Disorders (el foro) ofreció un seminario el 18 y 19 de abril de 2007 con el nombre de *Autismo y entorno: retos y oportunidades para la investigación*. El objetivo era reunir a los científicos, miembros de la comunidad autista y principales patrocinadores de la investigación relacionada con la enfermedad para abordar las oportunidades científicas más prometedoras. Las presentaciones de los participantes y las discusiones se centraron en mejorar los conocimientos sobre los medios en los que la gran variedad de factores medioambientales, como las sustancias químicas y los agentes infecciosos, pueden tener un impacto en el desarrollo y progresión del TEA. Además, las discusiones abordaron las necesidades de infraestructuras para proseguir con las oportunidades de investigación, instrumentos, tecnologías identificados y la asociación de colaboración.

El seminario representó un trabajo de colaboración entre los miembros de la comunidad en defensa del autismo, los científicos y los responsables de establecer una política. La participación de la comunidad autista proporcionó una perspectiva valiosa y personal que, con frecuencia, se omite en las reuniones científicas. En realidad, la comunidad autista participó en las discusiones iniciales que propiciaron que los Secretary of Health and Human Services solicitaran este seminario. Durante todo su desarrollo, en las presentaciones formales y en

^aForum on Neuroscience and Nervous System Disorders, Institute of Medicine, Washington, DC; ^bAmerican Association for the Advancement of Science, Washington, DC, Estados Unidos.

La responsabilidad del contenido de este artículo es de los autores y no representa necesariamente las opiniones del Institute of Medicine, sus comités y actividades de convocatorias.

Correspondencia: Bruce M. Altevogt, PhD, Institute of Medicine, Forum on Neuroscience and Nervous System Disorders, 500 Fifth St, NW, Washington, DC 20001, Estados Unidos.

Correo electrónico: baltevogt@nas.edu

TABLA 1. Oportunidades científicas y necesidades identificadas por los participantes en el seminario

<p>Oportunidades para que la investigación clínica progrese</p> <ul style="list-style-type: none"> Actualizar los criterios diagnósticos clínicos del trastorno de espectro autista (TEA) partiendo de variables cuantificables que permitan la identificación y estratificación de subpoblaciones biológicamente significativas Identificar biomarcadores que examinen el inicio, progresión, tratamiento, eficacia y subpoblaciones del TEA Realizar análisis rigurosos de tratamientos nuevos y probados Valorar el TEA en la población adulta <p>Oportunidades para mejorar los estudios epidemiológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Revisar y evaluar los estudios epidemiológicos en curso y completados en busca de sus puntos fuertes y débiles, las áreas de objetivos complementarios y superpuestos para cada uno de estos estudios y los vacíos que se podrían llenar con estudios que todavía no se han financiado o solicitado Obtener datos y examinar las tendencias naturales para determinar si la incidencia del TEA ha cambiado Además de compartir los datos y los recursos, mejorar su combinación, incluida la estandarización de los criterios usados para cribar y definir as cohortes Efectuar análisis epidemiológicos usando cohortes establecidas a través de "experimentos naturales" y cohortes internacionales <p>Oportunidades para mejorar la comprensión de la patología y etiología del autismo</p> <ul style="list-style-type: none"> Examinar el impacto potencial de convergencia de los múltiples tipos de factores de estrés Dilucidar el posible papel del sistema inmunitario y de las vulnerabilidades inmunológicas Investigar el posible papel del metabolismo y de las respuestas/disfunciones metabólicas Expandir el desarrollo y el uso de modelos para estudiar el TEA <p>Necesidades de instrumentos e infraestructuras</p> <ul style="list-style-type: none"> Expandir los depositarios de muestras biológicas y establecer directrices para estandarizar la obtención y almacenamiento de las muestras Establecer programas para expandir el número de investigadores con formación en biología medioambiental Desarrollar una red extensa de ensayos clínicos y expandir los registros de pacientes y familias autistas Expandir los recursos para identificar posibles factores medioambientales incluidas tecnologías de sensores y biosensores medioambientales que permitan un análisis de rendimiento elevado <p>Oportunidades para una asociación de colaboración pública-privada</p> <ul style="list-style-type: none"> Aumentar la coordinación e integración de cada uno de los esfuerzos continuados y planificados de los interesados Establecer unos mejores métodos de coordinación y de políticas para compartir los datos de las asociaciones de colaboración pública/privada Mejorar el compromiso público en el desarrollo de las prioridades de investigación
--

los períodos de discusión^a contribuyó con comentarios y sugerencias reflexivos y fundamentales. De los 13 miembros del comité de planificación de seminario, responsable de su organización, identificación de los temas y de la elección de los ponentes, cuatro forman parte de la comunidad autista^b. Además, otros de sus miembros intervinieron como ponentes y en las discusiones, al igual que los que asistieron al seminario. Recordaron a los participantes la urgencia de abordar este importante problema de salud y participaron activamente en las discusiones científicas.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL AUTISMO

En un sondeo reciente efectuado por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) se estimó que uno de cada 150 niños norteamericanos presenta un trastorno de espectro autista, un grupo de enfermedades que incluye el trastorno autista y trastornos relacionados, como el síndrome de Asperger y el trastorno pervasivo del desarrollo no especificado de otro modo². Este número es espectacularmente más alto que las estimaciones de prevalencia de los estudios emprendidos en la década de los

ochenta³ y a principios de la de los noventa⁴. Algunos expertos han sugerido que el incremento no refleja un aumento de la incidencia real sino que más bien se debe a los cambios en su notificación, definiciones clínicas y servicios ofrecidos^{5,6}. Otros autores consideran que una parte o todo este incremento indica que la tasa de incidencia, o la tasa de inicio en la infancia es mayor que 20 o 30 años atrás⁷. Una serie de participantes en el seminario sugirieron que la respuesta a esta pregunta debe convertirse en una prioridad de la investigación.

No se conoce por completo cuál es la causa del autismo, o lo que puede dar lugar al aumento documentado de la prevalencia. En el pasado, buena parte de la investigación sobre sus causas prestó atención a la genética, ya que las pruebas indican componentes genéticos indudablemente amplios pero los genes solos no pueden explicar su etiología⁸⁻¹⁰. La mayor parte de pruebas sugieren que el TEA representa una compleja relación entre la exposición a factores de estrés medioambiental y susceptibilidades genéticas.

Partiendo de las presentaciones y discusiones que siguieron, se identificaron una diversidad de retos científicos, necesidades y oportunidades en las cinco categorías generales descritas en la tabla 1. Estas oportunidades no representan una lista completa y la National Academy of Sciences (NAS) no las ha adoptado, recomendado o verificado como precisas y, por lo tanto, no deben atribuirse a la NAS ni al IOM. Sin embargo, representan una rica diversidad de las posibles direcciones de la investigación futura y un modelo de cómo reunir a cada uno de los interesados clave para desarrollar unos conocimientos comunes del problema y trabajar en estrecha colaboración hacia una solución común.

OPORTUNIDADES PARA EL PROGRESO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Uno de los principales retos identificados por los participantes es la ausencia de criterios diagnósticos que

^aEl programa del seminario y las presentaciones pueden visualizarse en <http://www.iom.edu/?id=42481>

^bMiembros del comité de planificación: Alan Leshner, Chair (American Association for the Advancement of Science); Duane Alexander (National Institute of Child Health and Human Development); Mark Blaxill (SafeMinds); Laura Bono (National Autism Association); Sophia Colamarino (Autism Speaks); Eric Fombonne (McGill University); Steven Hyman (Harvard University); Judy Illes (University of British Columbia); Thomas Insel (National Institute of Mental Health); David Schwartz (National Institute of Environmental Health Sciences); Susan Swedo (National Institute of Mental Health); Alison Tepper Singer (Autism Speaks); y Christian Zimmerman (Boise State University and Neuroscience Associates).

utilicen variables cuantificables. Además, puesto que el TEA no es un trastorno unitario sino que consiste en muchos síndromes diferentes, tanto la investigación como una asistencia clínica apropiada han de poder organizar a estos pacientes en categorías separadas partiendo de sus fenotipos y respuesta a los tratamientos. Una mejora de los instrumentos diagnósticos también aumentaría la capacidad para examinar las tendencias con el tiempo o comparar a los niños de diferentes entornos.

La diversidad de las agrupaciones de signos y síntomas atribuidos al autismo destaca que no existe un solo tipo de autismo sino un conjunto de diferentes variantes, cada una con su propia serie de características y, es de suponer, etiologías. La imposibilidad de identificar y estratificar a subpoblaciones biológicamente significativas ha limitado la investigación sobre las causas de esta enfermedad. Por lo tanto, algunos de los participantes en el seminario hicieron hincapié en la necesidad de desarrollar fenotipos de autismo que puedan usarse para identificar subtipos clínicamente significativos, con un examen del inicio, de las presentaciones clínicas, síntomas asociados y curso clínico. Los participantes identificaron diversas estrategias potenciales que podrían usarse para investigar los posibles subtipos, incluidas (aunque no limitadas): análisis de los datos genéticos, análisis de muestras biológicas (p. ej., sangre y orina), perfil metabólico y estratificación y análisis basados en las comorbilidades.

Un tema relacionado que los conferenciantes destacaron fue la necesidad de identificar biomarcadores eficaces de los diferentes aspectos del autismo. Estos biomarcadores podrían usarse en una diversidad de modalidades, incluida la mejora de su diagnóstico; la identificación de fenotipos y subfenotipos particulares; la ayuda para determinar los mecanismos fisiopatológicos que son la base de los fenotipos específicos; la predicción e identificación de la eficacia de los diversos tratamientos; y como ayuda en la identificación y desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas.

Durante el seminario se describieron diversas estrategias de tratamiento. Además de la necesidad de estudiar su eficacia con mayor detalle, el estudio de cómo los diferentes pacientes responden a los diversos protocolos de tratamiento podría proporcionar un instrumento para reunir conocimientos sobre las causas del autismo. Los participantes en el seminario también abordaron el análisis de poblaciones ancianas de individuos con TEA y las oportunidades que un análisis de estas características probablemente ofrecerían desde un punto de vista de la progresión del proceso, datos de la subpoblación y datos basales de las características del TEA en su estado plenamente manifestado.

OPORTUNIDADES PARA MEJORAR LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los estudios epidemiológicos ofrecen una importante estrategia para identificar las bases genéticas y medioambientales del autismo, pero la complejidad de la enfermedad hace que estos tipos de estudios sean sumamente difíciles de diseñar y emprender. A pesar de que están en curso diversos estudios epidemiológicos, muchos no se diseñaron específicamente para investigar las

interacciones genéticas-medioambientales potenciales que pueden contribuir a la enfermedad. Por esta razón, los participantes sugirieron que sería de notable valor una revisión y evaluación de los estudios epidemiológicos en curso y completados. Se suscita la necesidad de contribuir a identificar cuáles son los objetivos complementarios y superpuestos de cada estudio, cuáles son las lagunas en los conocimientos y el potencial de estudios que todavía no se han financiado o solicitado para ayudar a abordar estos problemas. Los participantes también destacaron la necesidad de mejorar la infraestructura y los instrumentos disponibles para favorecer la combinación de los datos y compartirlos. Además de estos esfuerzos, se destacó la importancia de mejorar y estandarizar los criterios que podrían usarse para definir y cribar las cohortes.

Diversos ponentes también señalaron la importancia de emprender estudios epidemiológicos en subpoblaciones específicas que manifiesten características especiales (p. ej., individuos en riesgo elevado, gemelos discordantes y hermanos en riesgo elevado). Por ejemplo, las poblaciones de estudio podrían incluir a los niños que se expusieron prenatalmente a enfermedades infecciosas o toxinas a partir de exposiciones medioambientales en un esfuerzo para identificar los factores etiológicos. O si se encuentra que su prevalencia es mayor en ciertos grupos de individuos, un estudio epidemiológico específico de esta cohorte podría proporcionar una comprensión del descubrimiento de una causa que de otro modo pasaría desapercibida. Sin embargo, los grandes estudios longitudinales a largo plazo, como el National Children's Study, que examinará el impacto de los factores medioambientales en la salud y el desarrollo de más de 100.000 niños, también ofrecen un considerable potencial de proporcionar importantes datos y conocimientos^{11,12}.

En el seminario también se destacaron las oportunidades brindadas por las cohortes establecidas a través de experimentos naturales. Los experimentos naturales se establecen en una diversidad de modalidades. Ejemplos de esto incluyen el examen de los acontecimientos históricos que dan lugar a la exposición de los individuos a factores perjudiciales o protectores; el examen de poblaciones específicas que puedan ofrecer características exclusivas, como la comunidad de los amish; o la comparación de poblaciones diferentes, tal como los individuos de origen latinoamericano comparado con los de otro origen. Además, también ofrece muchas oportunidades un análisis adicional de cohortes de otros países tanto industrializados como en desarrollo. En estos casos se ejemplifica la importancia de disponer de cohortes estandarizadas bien definidas.

Como se ha mencionado previamente, la ausencia de datos fiables sobre la incidencia de TEA continúa siendo un importante obstáculo y un problema en este campo. Los individuos de cada uno de los sectores interesados representados: responsables de establecer políticas, investigadores básicos, epidemiólogos y grupos de defensa del paciente destacaron la necesidad de obtener mejores datos de las tendencias temporales para empezar a contestar esta importante pregunta. Esto incluye estudios longitudinales mejores y expandidos, además de un metaanálisis retrospectivo sofisticado sobre los datos de prevalencia existentes.

OPORTUNIDADES PARA MEJORAR LA COMPRESIÓN DE LA PATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DEL AUTISMO

En la discusión de los mecanismos potenciales de cómo los factores medioambientales pueden combinarse causando autismo, algunos conferenciantes prestaron atención en particular al posible papel de las infecciones. También suscitaron interés las toxinas medioambientales que podrían afectar a los mecanismos celulares de modo que se alteraría el desarrollo del cerebro en el feto. Por ejemplo, el estado de oxirreducción –el equilibrio entre los agentes reductores y los oxidantes en una célula– en el desarrollo de las neuronas podría desempeñar un papel en la etiología. Además, diversos ponentes hicieron hincapié en el sistema inmunitario y en cómo las vulnerabilidades inmunológicas pueden desempeñar un papel en su desarrollo. Un ejemplo específico citado como oportunidad en buena parte no investigada es el uso de las nuevas tecnologías, incluida la secuenciación del genoma y el análisis filogenético, para identificar nuevos posibles factores de estrés microbiano que podrían producir un impacto en su desarrollo o progresión.

NECESIDADES DE INSTRUMENTOS E INFRAESTRUCTURAS

Diversos conferenciantes destacaron la importancia de la obtención y almacenamiento apropiados de las muestras biológicas. En la actualidad están en curso algunos esfuerzos, incluida la National Institute of Mental Health's Human Genetics Initiative, que tiene un amplio depositario de ADN y líneas de células de individuos con autismo¹³. Desde enero de 2008, dispone de más de 1.600 muestras. Estas muestras pueden usarse para investigar modelos de posibles interacciones genes-medio ambiente. Sin embargo, incluso con estos recursos actuales, se sugirió la necesidad de expandir los depositarios de muestras tisulares y biológicas. Los protocolos adicionales permitirían la obtención de información sobre la posible predisposición genética y exposición medioambiental, haciendo hincapié en la obtención de muestras de control apropiadas. También es importante que la obtención de las muestras sea de amplias miras. La obtención de muestras biológicas guarda relación con un tema que se abordó durante toda la reunión, que es la necesidad de establecer mayores esfuerzos a gran escala a través de ámbitos. Por ejemplo, una obtención estandarizada de muestras podría integrarse mejor en los estudios epidemiológicos en curso.

Numerosos conferenciantes y participantes en el seminario destacaron el valor de desarrollar y expandir los registros de niños y adultos con autismo. Estos registros podrían usarse en diversas modalidades, desde la generación de hipótesis hasta la identificación de individuos potenciales. Por ejemplo, el aumento de la participación en los registros contribuiría a la necesidad de expandir la disponibilidad de individuos elegibles para ensayos clínicos. Aunque todavía queda un largo camino para disponer de posibles tratamientos que puedan someterse a examen, nunca se destacará lo suficiente la importancia de disponer de recursos cuando un tratamiento potencial esté preparado para examinarse en un ensayo clínico a gran escala. Reconociendo esta necesidad, en

junio de 2006, Autism Speaks estableció una asociación con el Kennedy Krieger Institute creando la Interactive Autism Network (IAN), cuyo objetivo era proporcionar el necesario papel de coordinación e infraestructura como apoyo de la colaboración de investigación entre pacientes y la comunidad científica.

Para determinar qué exposiciones medioambientales podrían intervenir en el autismo, los conferenciantes abordaron diversos instrumentos y tecnologías disponibles para monitorizar y evaluar las exposiciones medioambientales, incluidas algunas tecnologías novedosas que recientemente empiezan a estar disponibles. La exposición puede evaluarse de diversas formas: las sustancias químicas que aparecen con el tiempo pueden supervisarse a través de sensores medioambientales en el lugar de interés; los sensores personales, como los dosímetros, pueden detectar la exposición del individuo y los sensores a nivel molecular pueden detectar miles de sustancias hasta el nivel de las moléculas individuales. Además, se abordaron las tecnologías “más” tradicionales, incluida la cromatografía líquida de alto rendimiento, la espectroscopia de masas, la cromatografía de gases bidimensional y los microfluidos.

Puesto que las tecnologías pertinentes son cada vez más potentes y sensibles hasta el punto de que resulta fácil examinar miles de sustancias a la vez, algunos expertos sugirieron que la mejor opción es una búsqueda de “todos los agentes” en lugar de prestar atención tan sólo a un subgrupo de sustancias que parecen estar probablemente relacionadas. Para hacerlo, los ponentes sugirieron una adaptación de las tecnologías de biosensores. Por último, como se ha mencionado previamente, algunos expertos creen que, dada la rapidez con la que la tecnología se perfecciona, posiblemente sea mejor invertir los limitados recursos en empezar a establecer depositarios biológicos globales de modo que las muestras estén preparadas una vez dispongamos de mejores instrumentos de evaluación.

Sin que importe cuál de las opciones mencionadas previamente sea mejor, una de las necesidades más apremiantes en el campo del autismo es atraer tanto a biólogos medioambientales como a expertos en bioinformática. Previamente, el autismo atraía a los genetistas mejores y más brillantes a los que se proporcionaban incentivos económicos y a los que se convencía de que había problemas dignos de abordar en este campo. Aunque será importante establecer un proyecto que atraiga y contribuya al desarrollo de jóvenes investigadores en el área del autismo y las exposiciones medioambientales, serán necesarios algunos años. La mejor estrategia a corto plazo es atraer a los investigadores de otros campos, al igual que sucedió con la genética.

Para transformar la investigación sobre el autismo en un campo verdaderamente interdisciplinario, diversos participantes destacaron la necesidad de incentivos para atraer a los principales investigadores de diversos ámbitos, incluida la epidemiología, toxicología, biología del desarrollo y ciencia medioambiental. Será importante una financiación que favorezca una estrategia interdisciplinaria. Diversos participantes hicieron la sugerencia concreta de que debe garantizarse un apoyo continuado para los centros de excelencia en salud medioambiental de los niños.

OPORTUNIDADES PARA UNA ASOCIACIÓN PÚBLICA-PRIVADA

El compromiso eficaz de la comunidad de defensa del autismo contribuyó con una perspectiva sumamente valiosa que con frecuencia pasa desapercibida en las reuniones científicas y demostró el comienzo de una asociación de colaboración real pública-privada.

Durante todo el seminario, en las presentaciones formales y los períodos de discusión, los miembros de la comunidad de defensa del autismo ofrecieron comentarios y sugerencias reflexivos y fundamentales; estas sugerencias descritas en el presente artículo reflejan que su aportación fue prácticamente del mismo grado que la de los científicos presentes en el seminario. En las discusiones no sólo tuvieron muy presentes a los niños, que son las víctimas de la enfermedad, sino que dejaron claro que la red organizada de apoyo al autismo para pacientes, padres y médicos desea ayudar tanto a la comunidad científica como a los responsables de establecer las normas a desarrollar y priorizar un programa de investigación más eficaz y pertinente. Entre otras ideas, recordaron al grupo la parte significativa de la financiación de investigación con la que la comunidad autista ha contribuido y que pone a disposición de los investigadores.

Se necesitarán medidas adicionales para garantizar que la comunidad de científicos, responsables políticos y de defensa participa más activamente en la formulación de las preguntas que determinarán el programa de investigación en el futuro. Aunque esto puede tener lugar satisfactoriamente a través de muchos modelos, un ejemplo destacado durante el seminario es el Defense Department's Brast Cancer Research Program. Como respuesta al informe de 1997 del IOM¹⁴, este programa desarrolló un sistema de revisión por expertos que incluyó a las supervivientes del cáncer en el examen de sus objetivos programáticos que incluye a estas supervivientes en los paneles de revisión¹⁵. Esta medida ayudó a incorporar las necesidades de los individuos afectados en el desarrollo del programa político y de investigación. En el programa de investigación sobre autismo un ámbito para la participación continuada de los interesados es el Interagency Autism Coordinating Committee (IACC). Establecido por la ley aprobada en el 2000 Children's Health Act¹⁶ y reestablecido por la ley aprobada en 2006 Combating Autism Act¹⁷, el IACC incluye a representantes de los interesados y la comunidad de apoyo a la enfermedad tiene una historia de firme participación en las actividades del IACC. La ley Combating Autism aumentó el número de representantes de pacientes/padres y será una importante vía de colaboraciones continuadas.

También se destacó la importancia de mejorar la coordinación de los esfuerzos emprendidos por todos los interesados. Los participantes en el seminario destacaron la importancia de los organismos de financiación pública y privada: organismos gubernamentales y organizaciones del autismo, como los National Institutes of Health, CDC, Autism Speaks y Simon's Foundation, para coordinar sus esfuerzos. Las contribuciones del sector privado a la investigación son sustanciales (el sector privado contribuye como mínimo al 20% de la fi-

nanciación de la investigación básica). Dentro de la comunidad autista están presentes numerosas organizaciones valiosas y es importante que los esfuerzos y perspectivas de estos miembros de la comunidad se integren en una serie de objetivos comunes.

Este seminario fue un importante hito en el desarrollo de un programa de investigación para examinar el posible impacto del entorno/medio ambiente en el desarrollo y progresión del autismo. Sin embargo, sólo es el principio. A medida que los diversos protagonistas avancen en el desarrollo e implementación del programa de investigación, rogamos con insistencia que se incluya a todos los interesados en todas las discusiones críticas. Aunque se abordaron muchas oportunidades científicas y aspectos del autismo y de su etiología, consideramos que el seminario del IOM ha sido un testimonio significativo del concepto de plena participación pública y lo recomendamos como modelo para otros.

AGRADECIMIENTOS

Los miembros del IOM Forum on Neuroscience and Nervous System Disorders financiaron este seminario con ayudas suplementarias de los National Institutes of Health, (NICHD, NIEHS, NIMH y NINDS) y de los CDC (N01-OD-4-2139, Task Order no. 175).

Deseamos expresar nuestro agradecimiento por los esfuerzos y dedicación del comité de planificación del seminario al igual que a todos los participantes, en particular a los ponentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4.^a ed, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2002 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders: autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveill Summ.* 2007;56(1):12-28.
3. Gurney JG, Fritz MS, Ness KK, Sievers P, Newschaffer CJ, Shapiro EG. Analysis of prevalence trends of autism spectrum disorder in Minnesota. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(7):622-7.
4. Sponheim E, Skjeldal O. Autism and related disorders: epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *J Autism Dev Disord.* 1998;28(3):217-27.
5. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(4):365-82.
6. Wazana A, Bresnahan M, Kline J. The autism epidemic: fact or artifact? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(6):721-30.
7. Blaxill MF. What's going on? The question of time trends in autism. *Public Health Rep.* 2004;119(6):536-51.
8. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health.* 2007;28:235-58.
9. Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen R, Jones CR, van de Water J, Pessah IN. The charge study: an epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism. *Environ Health Perspect.* 2006;114(7):1119-25.
10. Herbert MR, Russo JP, Yang S, et al. Autism and environmental genomics. *Neurotoxicology.* 2006;27(5):671-84.
11. National Children's Study [consultado 26/9/2007]. Disponible en: www.nationalchildrensstudy.gov/about/mission/overview.cfm
12. Landrigan PJ, Trasande L, Thorpe LE, et al. The National Children's Study: a 21-year prospective study of 100 000 American children. *Pediatrics.* 2006;118(5):2173-86.

13. Washington University School of Medicine Department of Psychiatry. National Institute of Mental Health Center for Collaborative Genetic Studies on Mental Disorders [consultado 2/10/2007]. Disponible en: www.nimhgenetics.org
14. Institute of Medicine. A Review of the Department of Defense's Program for Breast Cancer Research. Washington, DC: National Academies Press; 1997.
15. US Department of Defense. Memorandum for correspondents: No. 195-M; 1997 [consultado 26/9/2007]. Disponible en: www.defenselink.mil/news/Oct1997/m10311997_m195-97.html
16. Children's Health Act of 2000. Pub L 106-310. 106th cong, 1st sess; 2000.
17. Combating Autism Act of 2006. §843. 109th cong, 2nd sess; 2006.