



REVISIONES TEMÁTICAS

Convergencias y divergencias genéticas, neurobiológicas y ambientales entre el autismo y el espectro de la esquizofrenia



Isabel Paula-Pérez

Universidad de Barcelona, Departamento de Métodos de Investigación y Diagnóstico en Educación (MIDE), Barcelona, España

Recibido el 29 de junio de 2018; aceptado el 6 de noviembre de 2018

Disponible en Internet el 24 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Espectro del autismo;
Espectro de la
esquizofrenia y otros
trastornos psicóticos;
Factores de riesgo
genéticos,
neurobiológicos
y ambientales

Resumen

Introducción: El espectro del autismo y el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos concurren con más frecuencia de lo que cabría esperar solo por azar. Este artículo analiza las evidencias relacionadas con los factores de riesgo convergentes y divergentes a nivel genético, neuroanatómico y ambiental que podrían explicar esa mayor coocurrencia entre ambas condiciones.

Desarrollo: El alto número de deleciones y duplicaciones CNV compartidas, incluyendo los genes NRXN1, CNTNAP2, 22q11.2, 1q21.1 y 15q13.3, mutaciones Shank3 y 7q11.23, entre otros, pone definitivamente en entredicho la suposición de que el espectro de la esquizofrenia y el autismo sean 2 condiciones etiológicamente totalmente diferenciadas. Los efectos epigenéticos redundan en anomalías de la citoarquitectura cerebral en ambos espectros respecto al volumen de materia gris, valores reducidos de anisotropía fraccional, patrones de hipoactivación de determinadas estructuras cerebrales, alteraciones en la conectividad cerebral y particularidades neuroquímicas, entre otras. El autismo y el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos también comparten factores de riesgo ambientales, muchos de ellos relacionados sobre todo con complicaciones obstétricas y la edad paterna.

Conclusión: Existe un solapamiento genotípico entre el espectro del autismo y el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos que dan soporte a la hipótesis de que ambas condiciones pueden emerger de mecanismos patogénicos comunes. Estos mecanismos, unidos a factores de riesgo ambientales, explicarían algunas de las similitudes neurobiológicas. Es importante clarificar que fenotípicamente siguen siendo 2 condiciones diferenciadas y que la posible aparición de síntomas psicóticos en un subgrupo de personas con autismo no necesariamente implica el desarrollo de esquizofrenia.

© 2018 Universitat de Barcelona. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Correos electrónicos: isabelpaula@ub.edu, isabelpaula.ub@gmail.com.

<https://doi.org/10.1016/j.anpsic.2018.11.001>

0066-5126/© 2018 Universitat de Barcelona. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Autistic spectrum;
Schizophrenia
spectrum and other
psychotic disorders;
Genetic,
neurobiological and
environmental risk
factors

Genetic, neurobiological, and environmental convergences and divergencies between autism and the spectrum of schizophrenia

Abstract

Introduction: The autistic spectrum and the schizophrenia spectrum and other psychotic disorders concur more frequently than would be expected by chance alone. This article analyzes the evidence related to convergent and divergent risk factors at a genetic, neuroanatomical and environmental level that could explain this greater co-occurrence between both conditions.

Development: The high number of deletions and shared CNV duplications, including the genes NRXN1, CNTNAP2, 22q11.2, 1q21.1 and 15q13.3, mutations Shank3 and 7q11.23, among others, definitively calls into question the assumption that the spectrum of the schizophrenia and autism are 2 etiologically totally differentiated conditions. The epigenetic effects contribute to brain cytoarchitecture anomalies in both spectra related to the volume of gray matter, reduced values of fractional anisotropy, hypoactivation patterns of certain cerebral structures, alterations in brain connectivity and neurochemicals among others. Autism and the spectrum of schizophrenia and other psychotic disorders also share environmental risk factors, many of them related above all with obstetric complications and paternal age.

Conclusion: There is a genotypic overlap between the spectrum of autism and the spectrum of schizophrenia and other psychotic disorders that supports the hypothesis that both conditions may emerge from common shared pathogenic mechanisms. These mechanisms, together with environmental risk factors, would explain some of the neurobiological similarities. It is important to clarify that phenotypically remain 2 clearly differentiated conditions and that the possible appearance of psychotic symptoms in a subgroup of people with autism does not necessarily imply the development of schizophrenia.

© 2018 Universitat de Barcelona. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

No es ninguna novedad que el *espectro del autismo* y el *espectro de la esquizofrenia* y otros trastornos psicóticos se conceptualizan actualmente como condiciones separadas. La última versión del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-5) ([American Psychiatric Association, 2013](#)) describe 2 grupos nosológicos diferenciados: el espectro del autismo —dentro de los trastornos del neurodesarrollo— y el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos¹. Lejos quedaron los tiempos en los que el psiquiatra suizo Paul E. Bleuler habló por primera vez en 1911 del autismo como una característica dentro de la esquizofrenia que implicaba una retirada de la realidad externa ([Bleuler, 1911](#)), o los que consideraban el autismo como el inicio de la esquizofrenia en la infancia ([Bender, 1947](#)). El término autismo se empleó indistintamente con el de esquizofrenia hasta la década de los 70, cuando Rutter y Kolvin sugirieron que se trataba de 2 alteraciones funcional y fenotípicamente distintas, eliminándose el término «esquizofrenia infantil» ([Kolvin, 1971](#); [Rutter, 1972](#)). En 1979 el *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* —publicado por primera vez en 1971— pasó a llamarse *Journal of Autism and Developmental Disorders*. La falta de distinción entre las 2 condiciones

finalizó definitivamente en 1980 cuando, por primera vez, la Asociación Americana de Psiquiatría excluyó del DSM-III ([American Psychiatric Association, 1987](#)) los criterios diagnósticos de la esquizofrenia para el autismo, quedando categóricamente separados la esquizofrenia de los trastornos generalizados del desarrollo que incluían: el síndrome autista, el síndrome de Asperger, el síndrome de Rett y el trastorno desintegrativo infantil. Posteriormente, el DSM-IV-TR ([American Psychiatric Association, 2000](#)) reconoció que la esquizofrenia podía desarrollarse en personas con autismo, y que el diagnóstico adicional de esquizofrenia solamente estaría garantizado si las ideas delirantes y las alucinaciones se presentaran por lo menos durante un mes (o menos, en el caso de recibir tratamiento efectivo) y el inicio del autismo precediera claramente al inicio de la esquizofrenia.

Sin embargo, las aparentes diferencias fenotípicas entre ambos espectros que defendieron Rutter y Kolvin en los años 70 ([Kolvin, 1971](#); [Rutter, 1972](#)) han pasado a ser científicamente cuestionadas en los últimos años ([Spek y Wouters, 2010](#); [Hamlyn, Duhig, McGrath y Scott, 2013](#)). La *prevalencia de síntomas dentro del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos en personas con autismo* es significativamente más alta que en la población general ([Kincaid, Doris, Shannon y Mulholland, 2017](#)). De la misma manera, conocer la vulnerabilidad y las tasas de prevalencia de autismo o rasgos autistas² en personas con psicosis es un

¹ Ambos espectros han sido conceptualizados como trastornos del desarrollo neurológico y no como trastornos neurodegenerativos. Para acortar el término «trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos» lo largo de todo el artículo, para abreviar, se hablará del «espectro de la esquizofrenia». El término «espectro autista» será conceptualizado como «autismo».

² Cuando hablamos de prevalencia entre ambas condiciones es importante tener en cuenta que no solamente estaremos hablando del diagnóstico de autismo, sino también de síntomas «subumbrales» del autismo que denominaremos en este artículo «rasgos autistas». Los rasgos autistas incluyen síntomas consistentes con

paso importante para comprender mejor las superposiciones y distinciones entre ambos constructos y las evidentes implicaciones que tiene para el tratamiento (Chisholm, Lin, Abu-Akel y Wood, 2015). La confirmación del solapamiento entre ambas condiciones con una presencia compartida de factores de riesgo genéticos, neurobiológicos y ambientales daría sentido a ciertos subgrupos que comparten manifestaciones clínicas desde una perspectiva dimensional (Spek y Wouters, 2010; Hamlyn et al., 2013).

Todo ello conduce a una reflexión esencial: nuestro cerebro no ha leído el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). La complejidad de la naturaleza humana pone en cuestionamiento las categorías por las que se apostaba hace años como prácticamente entidades reales por un modelo mucho más dimensional y poliédrico en el que la genética, la neurobiología y el ambiente forman parte de un entramado de infinitas posibilidades. Este artículo cuestiona si ambas condiciones pueden partir de factores de riesgo compartidos. Para ello, se recogen todas las evidencias que la investigación aporta hasta el momento analizando los puntos de encuentro y desencuentro.

Desarrollo del tema

Cocurrencia entre el autismo y el espectro de la esquizofrenia

Los trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos incluyen el trastorno esquizotípico (de la personalidad), el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, el trastorno esquizofreniforme, la esquizofrenia y los trastornos esquizoafectivos, entre otros (American Psychiatric Association, 2013)³. Se definen por anomalías en uno o más de los siguientes 5 dominios: *delirios, alucinaciones, pensamiento (discurso) desorganizado, comportamiento motor muy desorganizado o anómalo (incluida la catatonía) y síntomas negativos (expresión emotiva disminuida, abulia, anhedonia, alogia, asocialidad)*. Los trastornos del espectro del autismo, contemplados en el DSM-5 dentro de los trastornos del neurodesarrollo, se diagnostican cuando aparecen: *a) deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, y b) patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades* (American Psychiatric Association, 2013).

Informes de los años 90 consideraban que el autismo y el espectro de la esquizofrenia no coocurrían en tasas elevadas (Volkmar y Cohen, 1991); sin embargo, el creciente aumento del conocimiento genético, neurobiológico y fenotípico ha enriquecido la comprensión de ambos espectros, confirmando que coexisten en una tasa mayor de lo que se esperaría en la población general. Los datos epidemiológicos que confirman la conexión entre la aparición de trastornos del neurodesarrollo en la infancia y la sintomatología

psicótica experimentada en la adolescencia son cada vez mayores (Khandaker, Stochl, Zammit, Lewis y Jones, 2014). Las experiencias psicóticas positivas no forman parte de los criterios diagnósticos para el autismo; sin embargo, existe evidencia de que los niños que han recibido un diagnóstico de autismo son más propensos a informar que experimentan síntomas de psicosis durante la adolescencia y la edad adulta (Joshi et al., 2013; Sullivan, Rai, Golding, Zammit y Steer, 2013). De manera similar, las características centrales del autismo tales como intereses circunscritos, resistencia al cambio y respuesta anormal a estímulos no son parte de los criterios de diagnóstico para el espectro de la esquizofrenia pero a menudo se encuentran en esta población (Esterberg, Trotman, Brasfield, Compton y Walker, 2008). Dos grandes estudios ha confirmado que la presencia de experiencias psicóticas a los 12 años se asocia a rasgos de autismo más temprano en la vida (Jones, Thapar, Lewis y Zammit, 2012; Sullivan et al., 2013).

Es importante tener en consideración que la posible aparición de síntomas psicóticos en personas con autismo no necesariamente implica que desarrollen esquizofrenia.

Es muy escasa la investigación sobre los delirios, alucinaciones, pensamiento y comportamiento desorganizados de la esquizofrenia en personas que, a su vez, también tienen autismo. Uno de ellos compara las características clínicas entre pacientes con un diagnóstico único de esquizofrenia y pacientes con doble diagnóstico de autismo y de esquizofrenia de una unidad de cuidados psiquiátricos intensivos⁴⁴ (Raja y Azzoni, 2010). Primero se cribaron los problemas de comunicación, dificultades en el lenguaje, alteraciones de la interacción social, juegos inusuales, lentitud para adaptarse a los cambios, movimientos repetitivos con el cuerpo, comportamientos extraños o inapropiados, dificultades de aprendizaje y cognitivas, intereses restringidos, anormalidades faciales, torpeza y descoordinación motriz, obsesiones y compulsiones atípicas, e historial de diagnósticos psiquiátricos previos inconsistentes (especialmente, trastorno de la personalidad esquizoide o esquizotípica, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo). Un 84,6% de los casos manifestaron ideas delirantes y alucinaciones, un 72,73% de los casos recibieron un diagnóstico de esquizofrenia y un 27,72% de los casos recibieron un diagnóstico de trastorno del estado de ánimo. El estudio constató que las personas adultas con autismo que acuden a servicios psiquiátricos a menudo son más diagnosticadas de psicosis (obviando el diagnóstico de autismo), basándose en la presencia de síntomas como las alucinaciones y los delirios. La mera aparición de dichos síntomas psicóticos subestima el diagnóstico de autismo, lo cual puede tener unas implicaciones evidentemente negativas para el tratamiento y su efectividad.

Es limitada también la investigación sobre la presentación y las características de la psicosis experimentada en personas con autismo. Un informe reciente (Larson et al., 2017) investiga a personas que presentan autismo coocurrente con psicosis, para comprender mejor la relación entre las 2 condiciones. La clave de su estudio es la comparación directa de *pacientes con autismo y psicosis*, con

el diagnóstico de autismo pero pueden carecer de evidencia o evaluación de su presencia en la infancia, lo cual es esencial para el diagnóstico de esta condición.

³ A lo largo de todo el artículo, para abreviar, se hablará de espectro de la esquizofrenia.

⁴ La posibilidad de comparar a pacientes con autismo con comorbilidad con la esquizofrenia y pacientes solamente con esquizofrenia son muy reducidas fuera de los hospitales.

pacientes con solo psicosis y con pacientes con solo autismo. El diagnóstico de esquizofrenia fue significativamente menos común en el grupo con autismo y psicosis en comparación con aquellos únicamente con psicosis. En otro estudio, el 44% de las personas del grupo con autismo y psicosis mostró una tasa más alta de síntomas afectivos prominentes y menos intereses, actividades y comportamientos repetitivos y estereotipificados que aquellos con solamente autismo o solamente psicosis (Werling y Geschwind, 2013).

Esta información sugiere la presentación de un subtipo de autismo comórbido con psicosis diferente de la presentación habitual de los 2 trastornos por separado. Se confirma que las personas con autismo tienen un riesgo mayor de desarrollar síntomas psicóticos que la población general, con estudios que lo sitúan en tasas de entre el 5,6 y el 28%, dependiendo del tipo de psicosis (Mouridsen, Rich y Isager, 2008; Selten, Lundberg, Rai y Magnusson, 2015).

Factores de riesgo genéticos comunes y diferenciales

Se estima que las tasas de heredabilidad del espectro de la esquizofrenia y autismo son altas, en torno al 50-80% (Freitag, 2007; Sandin et al., 2014). Lo que es particularmente interesante es el hecho de que, además de mostrar altos niveles de heredabilidad dentro de cada trastorno, hay evidencia de niveles relativamente altos de heredabilidad entre los trastornos (Daniels et al., 2008; Sullivan et al., 2012). Existe un mayor riesgo de tener un hijo con autismo en personas con un diagnóstico dentro del espectro de la esquizofrenia (Larsson et al., 2005; Daniels et al., 2008; Sullivan et al., 2012) y niveles más altos de síntomas autistas en los hermanos de niños con esquizofrenia de inicio precoz (Sporn et al., 2004).

Lo que explicaría este patrón familiar sería un *origen genético común, compartido entre ambas condiciones* (Owen, O'Donovan, Thapar y Craddock, 2011; Crespi y Crofts, 2012; Canitano y Pallagrosi, 2017). Pero no solamente entre autismo y esquizofrenia, sino también entre otros trastornos del neurodesarrollo, como la discapacidad intelectual, o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, entre otros (Waltereit, Banaschewski, Meyer-Lindenberg y Poustka, 2014).

Estudios que investigan *las variantes del número de copias (copy number variations [CNV])*, tanto en el espectro de la esquizofrenia como en el autismo, han hallado que estas están implicadas tanto en la etiopatogenia de una condición como de la otra, encontrándose *alelos raros específicos en ambos trastornos* (Weiss et al., 2008; McCarthy et al., 2009; Moreno-de-Luca et al., 2010; Lionel et al., 2013). El *alto número de deleciones y duplicaciones CNV compartidas*, incluyendo los genes NRXN1, CNTNAP2, 22q11.2, 1q21.1 y 15q13.3, mutaciones Shank3 y duplicaciones en el locus del síndrome de Williams (7q11.23) (Carroll y Owen, 2009; Tebbenkamp, Willsey, State y Šestan, 2014; Guilmatre, Huguet, Delorme y Bourgeron, 2014), nos lleva a concluir que la evidencia genética pone definitivamente en entredicho la suposición de que el espectro de la esquizofrenia y el autismo sean 2 condiciones etiológicamente totalmente diferenciadas. Especialmente, el gen Neurexin1 (NRXN1) se encuentra entre los genes más asociados a ambas

condiciones (Voineskos et al., 2011; Reichelt, Rodgers y Clapcote, 2012).

Uno de los ejemplos más convincentes de la superposición de la vulnerabilidad genética proviene de las altas tasas de autismo y esquizofrenia observadas en personas con el *síndrome de deleción 22q11.2*. En el estudio más grande realizado hasta la fecha, los investigadores examinaron la morbilidad psiquiátrica en 1.402 personas con este síndrome (Schneider et al., 2014) y concluyeron que cumplían criterios diagnósticos dentro del espectro de la esquizofrenia: a) un 1,97% de los niños de entre 6 y 12 años; b) un 10,12% de los adolescentes de entre 13 y 17 años; c) un 23,53% de los jóvenes de entre 18 y 25 años; d) un 41,33% de los adultos de entre 26 y 35 años, y e) un 41,73% de los adultos de más de 36 años. También se encontraron altas tasas de autismo, con tasas que varían a lo largo de la vida, en un 12,77% de los niños, un 26,54% de los adolescentes y un 16,10% de los adultos. Un estudio de Vorstman, Breetvelt, Thode, Chow y Bassett (2013) investigó la sintomatología autista en 78 niños con síndrome de deleción 22q11.2, de los cuales 36 habían desarrollado un trastorno psicótico. Las tasas más altas de rasgos autistas tenían una asociación más fuerte con las personas con el síndrome de deleción 22q11.2, lo que sugiere que, en este síndrome genético, el autismo y la psicosis comparten una vulnerabilidad genética pero difieren en la expresión de dicha vulnerabilidad.

Según los datos del Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013) (Autism, 2017) *no se han encontrado alelos de riesgo comunes compartidos entre las 2 condiciones*, lo que sugiere que las variantes de riesgo comunes pueden tener un papel limitado en el autismo cuando se comparan con el espectro de la esquizofrenia.

Factores de riesgo neurobiológicos comunes y diferenciales

Los efectos *epigenéticos* y las alteraciones en las variantes del número de copias contribuyen a las anomalías de la citoarquitectura cerebral que se han relacionado tanto con el espectro de la esquizofrenia como con el autismo (de Lacy y King, 2013).

Los estudios de neuroimagen ofrecen convergencias y divergencias con respecto a la neuroanatomía en ambas condiciones. Respecto al *volumen de materia gris*, tanto las personas con autismo como las personas dentro del espectro de la esquizofrenia muestran una *reducción de dicho volumen* en el circuito límbico-estriado-talámico, predominantemente a la derecha del cerebro, incluyendo la ínsula, el giro cingulado posterior y la circunvolución parahipocámpal (Cheung et al., 2010).

También se observan *valores reducidos de anisotropía fraccional⁵ (que reflejan la integridad alterada de la sustancia blanca)* en ambas condiciones (Mueller, Keeser, Reiser, Teipel y Meindl, 2012). En el autismo las áreas implicadas incluyen el cuerpo caloso, el tracto cortico-espinal derecho, la cápsula interna, el pedúnculo cerebeloso izquierdo

⁵ La anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca.

y derecho y la circunvolución cingulada (Brito et al., 2009; Bloemen et al., 2010). En el espectro de la esquizofrenia, las áreas implicadas incluyen la sustancia blanca frontal izquierda (el lóbulo frontal, el tálamo y la circunvolución cingulada) y la sustancia blanca temporal izquierda (el lóbulo frontal, la ínsula, el hipocampo, la amígdala y los lóbulos occipital y temporal) (Ellison-Wright y Bullmore, 2009). Las comparaciones entre la esquizofrenia de inicio infantil y el autismo revelan que ambas condiciones muestran una pérdida de volumen en el cuerpo caloso y el cíngulo, así como una menor integridad de la materia blanca en el fascículo longitudinal superior (Baribeau y Anagnostou, 2013).

Los estudios que investigan los déficits sociales han encontrado patrones de activación diferentes en las *resonancias magnéticas funcionales (fMRI)* realizadas durante las tareas de mentalización. La *hipoactivación* prefrontal medial en respuesta a estímulos sociales fue más pronunciada en las personas con autismo, mientras que la *hipoactivación* prefrontal ventrolateral se observó principalmente en personas con esquizofrenia (Sugranyes, Kyriakopoulos, Corrigall, Taylor y Frangou, 2011). Así pues, los resultados de los estudios de neuroimagen generalmente favorecen la activación anormal en las redes de teoría de la mente en ambos grupos, con patrones de activación distintos para cada grupo (Ciaramidaro et al., 2015).

Del mismo modo, se han encontrado reducciones del flujo sanguíneo en la circunvolución o giro fusiforme y una activación anormal de la amígdala durante las tareas de percepción de emociones en ambas condiciones (Abdi y Sharma, 2004). Cuando se comparan personas en el espectro de la esquizofrenia y personas con autismo en tareas de intencionalidad, se observa que la activación entre el surco temporal superior posterior derecho y la corteza prefrontal medial ventral es anormal en ambos grupos, con una *conectividad incrementada* en aquellos dentro del espectro de la esquizofrenia y una *conectividad disminuida* en aquellos con autismo (Ciaramidaro et al., 2015). Estos datos son consistentes con la *hipótesis de la hipo-hiper-intencionalidad* (Crespi y Badcock, 2008; Abu-Akel, Apperly, Wood y Hansen, 2017), que subraya que las personas dentro del espectro de la esquizofrenia sobreatribuyen intenciones a otros y a determinados eventos físicos, mientras que las personas con autismo justamente lo que manifiestan son dificultades para atribuir intenciones a otros. En ambos casos, la cognición social está alterada pero por motivos diferentes y con manifestaciones clínicas diferentes.

Esta hipótesis es similar a la que evidencia los *estudios de electroencefalografía (EEG)* respecto a la onda mu que se bloquea cuando una persona hace un movimiento muscular voluntario y cuando vemos a alguien realizar la misma acción. Esto ha dado lugar a indicar que la supresión de la onda mu monitoriza la actividad de las neuronas espejo. En los niños con autismo se observa una supresión de la onda mu cuando realizan un movimiento voluntario, pero no cuando observan a alguien realizar la acción, de lo cual se deduce que el sistema motor está intacto, pero no así el sistema de neuronas espejo. La investigación confirma dicha *supresión de la onda mu* en las personas con autismo que participan en tareas socio-emocionales (Oberman et al., 2005) pero no

en los participantes dentro del espectro de la esquizofrenia (McCormick et al., 2012).

Las *anomalías neuroquímicas* comunes en ambas condiciones se centran en la alteración de la dopamina (Stone, Morrison y Pilowsky, 2007; Cartier et al., 2015). Dentro del espectro de la esquizofrenia, la alteración de la dopamina se ha identificado como una característica central (Howes y Kapur, 2009; Winton-Brown, Fusar-Poli, Ungless y Howes, 2014); en cambio, la investigación sobre el sistema dopaminérgico en el autismo es más limitada.

Factores de riesgo ambientales comunes y diferenciales

El autismo y el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos también comparten de factores de *riesgo ambientales* (Hamlyn et al., 2013), muchos de ellos relacionados con *complicaciones obstétricas* (Larsson et al., 2005; Gardener, Spiegelman y Buka, 2011; Atladóttir et al., 2010). Los estudios de metaanálisis han asociado con un aumento del riesgo de desarrollar esquizofrenia: la hemorragia anteparto, la diabetes gestacional, la incompatibilidad Rh⁶, la preeclampsia⁷, el bajo peso al nacer, las malformaciones congénitas, la atonía uterina, la asfixia y la cesárea de urgencia (Cannon et al., 2002). Resultados similares han sido confirmados también metaanalíticamente como factores de riesgo ambientales para el autismo: diabetes gestacional, sangrado materno durante el embarazo y uso de medicación materna durante el embarazo (Gardener et al., 2011). La *nutrición de la madre* durante el embarazo, en particular la *baja vitamina D prenatal*, se identifica tentativamente como un factor de riesgo tanto en el autismo (Grant y Soles, 2009; Kočovská, Gaughran, Krivoy y Meier, 2017) como en el espectro de la esquizofrenia (McGrath, Burne, Féron, Mackay-Sim y Eyles, 2010).

La *edad paterna* se ha identificado como un factor de riesgo potencial en ambas condiciones. Existe un mayor riesgo de tener hijos dentro del espectro de la esquizofrenia en padres mayores de 29 años y un mayor riesgo de tener descendencia con autismo en padres de más de 30 años (Hultman, Sandin, Levine, Lichtenstein y Reichenberg, 2011). El riesgo aumenta significativamente cuando la edad paterna es superior a 50 años (McGrath et al., 2014; Knuesel et al., 2014).

Respecto a la variable relacionada con la *urbanidad* como factor de riesgo, esta es muy clara en el desarrollo de la sintomatología del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (Marcelis, Navarro-Mateu, Murray, Selten y van Os, 1998; Mortensen et al., 1999). Sin embargo, en el autismo, aunque también se ha observado una asociación con el urbanismo (Li, Sjöstedt, Sundquist, Zöller y Sundquist,

⁶ La *incompatibilidad Rh* es el término que se le da en medicina a una forma de enfermedad hemolítica del recién nacido que se desarrolla cuando una mujer embarazada tiene sangre Rh negativa y el bebé que lleva en su vientre tiene sangre Rh positiva.

⁷ La preeclampsia es una condición grave relacionada a la hipertensión que se puede desarrollar en el embarazo.

2014), puede explicarse por un mayor acceso al diagnóstico y a los servicios médicos (Lauritsen et al., 2014).

Conclusiones

En este artículo se han analizado las evidencias relacionadas con los factores de riesgo convergentes y divergentes entre el autismo y el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos a nivel genético, neuroanatómico y ambiental. Estas evidencias podrían explicar por qué ambas concurren con más frecuencia de lo que cabría esperar solo por azar.

Una primera conclusión es que existe un *origen genético común, compartido entre ambas condiciones* y también entre otros trastornos del neurodesarrollo, debido al *alto número de deleciones y duplicaciones del CNV compartidas*, incluyendo los genes NRXN1, CNTNAP2, 22q11.2, 1q21.1 y 15q13.3, mutaciones Shank3 y duplicaciones en el locus del síndrome de Williams (7q11.23). Una hipótesis a investigar es que exista un subtipo de autismo que conlleve un mayor riesgo de expresión de la psicosis provocada por *variantes genéticas comunes*. Si este fuera el caso, las personas con autismo que desarrollan psicosis pueden diferir significativamente en la presentación de su autismo de aquellos sin psicosis y la experiencia psicótica tendría características similares entre las personas con autismo. Aunque es cierto que existe una conexión genética entre el espectro autista y el espectro de la esquizofrenia, ello no explica ningún modelo según el cual una alteración cause la otra, sino que sugiere la probabilidad de que determinadas anomalías genéticas puedan afectar vías comunes de cientos de genes que afectan a la regulación y el desarrollo neuronal. La prospectiva de la investigación tendrá que estudiar si el solapamiento genotípico entre autismo y esquizofrenia indica que ambas condiciones pueden emerger de vulnerabilidades del neurodesarrollo similares o que comparten mecanismos patogénicos.

Una segunda conclusión es que los efectos *epigenéticos* y las alteraciones en las variantes del número de copias contribuyen a las anomalías en la estructura y funcionamiento a nivel neurobiológico en ambas condiciones. Comparten una *reducción en el volumen de materia gris* en el circuito límbico-estriado-talámico; *valores reducidos de anisotropía fraccional* implicando áreas diferenciadas para cada condición; *pérdida de volumen* en el cuerpo caloso y el cíngulo; *patrones de hipoactivación diferentes* en las fMRI realizadas durante las tareas de mentalización; *reducciones del flujo sanguíneo* en la circunvolución o giro fusiforme y una *activación anormal de la amígdala* durante las tareas de percepción de emociones en ambas condiciones; *supresión de la onda mu* en las personas con autismo que participan en tareas socio-emocionales pero no en los participantes dentro del espectro de la esquizofrenia, y *anomalías neuroquímicas* comunes en ambas condiciones relacionadas con la alteración de la dopamina.

Una tercera conclusión es que el autismo y el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos también comparten factores de *riesgo ambientales* relacionados con complicaciones obstétricas, la edad paterna y la urbanidad (este último aspecto, de manera destacada en el caso del espectro de la esquizofrenia). La comunión de factores

ambientales unidos a vulnerabilidades genotípicas y similitudes neuroanatómicas y fenotípicas va más allá del autismo y el espectro de la esquizofrenia, y representa un conjunto más amplio de superposiciones que tiene que ver con otros trastornos del neurodesarrollo.

La investigación futura ha de tener en cuenta la heterogeneidad de ambas condiciones y examina las evidencias a múltiples niveles para identificar marcadores endofenotípicos, así como tomar en consideración su naturaleza dimensional y compleja. Los síntomas negativos del espectro de la esquizofrenia (expresión emotiva disminuida, la abulia, la alogia, la anhedonia y la asocialidad) no forman parte de los criterios diagnósticos del autismo. Sin embargo, algunos comportamientos presentes en determinadas personas con autismo, como la falta de reciprocidad emocional, pueden confundirse con un embotamiento del afecto (una falta de respuesta emocional) o la demora o alteración del habla en el autismo puede confundirse con la alogia (pobreza del habla). Es preferible, pues, realizar el diagnóstico diferencial entre el autismo y el espectro de la esquizofrenia y otras psicosis basándonos en la presencia o no de delirios, alucinaciones, pensamiento (discurso) desorganizado y comportamiento motor muy desorganizado o anómalo, por lo que es importante que la investigación también aborde las claves para el diagnóstico diferencial que reviertan en la efectividad del tratamiento.

Existe una necesidad de desarrollar herramientas de diagnóstico apropiadas para diferenciar entre los síntomas del autismo y los síntomas del espectro de la esquizofrenia y otras psicosis (o valorar su coocurrencia) de manera para que los tratamientos psicoeducativos y farmacológicos sean los más óptimos para cada persona.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Abdi, Z. y Sharma, T. (2004). *Social cognition and its neural correlates in schizophrenia and autism*. *CNS Spectrums*, 9(5), 335–343.
- Abu-Akel, A. M., Apperly, I. A., Wood, S. J. y Hansen, P. C. (2017). *Autism and psychosis expressions diametrically modulate the right temporoparietal junction*. *Soc Neurosci*, 12(5), 506–518.
- American Psychiatric Association (2000). *DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision*. Washington DC: APA [traducido al castellano Asociación Americana de Psiquiatría (2002). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV-TR. Barcelona: Masson].
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3th ed., text rev.)*. Washington, DC: Author.
- Atladóttir, H. Ó., Thorsen, P., Østergaard, L., Schendel, D. E., Lemcke, S., Abdallah, M., et al. (2010). *Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism*

- spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(12), 1423–1430.
- Autism, S.D. W. G. O. T. P. G. C. (2017). *Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia*. *Mol Autism*, 8, 21.
- Baribeau, D. A. y Anagnostou, E. (2013). *A comparison of neuroimaging findings in childhood onset schizophrenia and autism spectrum disorder: a review of the literature*. *Front Psychiatry*, 4, 175.
- Bender, L. (1947). *Childhood schizophrenia: Clinical study of one hundred schizophrenic children*. *American Journal of Orthopsychiatry*, 17(1), 40–56.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig, Germany: Deuticke.
- Bloemen, O.J., Deeley, Q., Sundram, F., Daly, E.M., Barker, G.J., Jones, D.K., et al. (2010). *White matter integrity in Asperger syndrome: a preliminary diffusion tensor magnetic resonance imaging study in adults*. *Autism Res*, 3(5), 203–213.
- Brito, A. R., Vasconcelos, M. M., Domingues, R. C., Hygino da Cruz, L. C., Rodrigues, L. S., Gasparetto, E. L., et al. (2009). *Diffusion tensor imaging findings in school-aged autistic children*. *J Neuroimaging*, 19(4), 337–343.
- Canitano, R. y Pallagrosi, M. (2017). *Autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders: Excitation/inhibition imbalance and developmental trajectories*. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 69.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M., et al. (2002). *Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort*. *Arch Gen Psychiatry*, 59(5), 449–456.
- Carroll, L. S. y Owen, M. J. (2009). *Genetic overlap between autism, schizophrenia and bipolar disorder*. *Genome Medicine*, 1(10), 102.
- Cartier, E., Hamilton, P.J., Belovich, A.N., Shekar, A., Campbell, N.G., Saunders, C., et al. (2015). *Rare autism-associated variants implicate syntaxin 1 (STX1 R26Q) phosphorylation and the dopamine transporter (hDAT R51W) in dopamine neurotransmission and behaviors*. *EBioMedicine*, 2, 135–146.
- Cheung, C., Yu, K., Fung, G., Leung, M., Wong, C., Li, Q., et al. (2010). *Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation*. *PLoS One*, 5(8), e12233.
- Chisholm, K., Lin, A., Abu-Akel, A. y Wood, S. J. (2015). *The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of 8 alternate models of co-occurrence*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 173–183.
- Ciaramidaro, A., Bölte, S., Schlitt, S., Hainz, D., Poustka, F., Weber, B., et al. (2015). *Schizophrenia and autism as contrasting minds: neural evidence for the hypo-hyper-intentionality hypothesis*. *Schizophr Bull*, 41(1), 171–179.
- Crespi, B. y Badcock, C. (2008). *Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain*. *Behavioral and Brain Sciences*, 31(03).
- Crespi, B. J. y Crofts, H. J. (2012). *Association testing of copy number variants in schizophrenia and autism spectrum disorders*. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 4(1), 15.
- Daniels, J. L., Forssen, U., Hultman, C. M., Cnattingius, S., Savitz, D. A., Feychting, M., et al. (2008). *Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring*. *Pediatrics*, 121(5), e1357–e1362.
- De Lacy, N. y King, B. H. (2013). *Revisiting the relationship between autism and schizophrenia: toward an integrated neurobiology*. *Annu Rev Clin Psychol*, 9, 555–587.
- Ellison-Wright, I. y Bullmore, E. (2009). *Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia*. *Schizophr Res*, 108(1-3), 3–10.
- Esterberg, M. L., Trotman, H. D., Brasfield, J. L., Compton, M. T. y Walker, E. F. (2008). *Childhood and current autistic features in adolescents with schizotypal personality disorder*. *Schizophr Res*, 104(1-3), 265–273.
- Freitag, C. M. (2007). *The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature*. *Molecular Psychiatry*, 12(1), 2.
- Gardener, H., Spiegelman, D. y Buka, S. L. (2011). *Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis*. *Pediatrics*, 128(2), 344–355.
- Grant, W. B. y Soles, C. M. (2009). *Epidemiologic evidence for supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism*. *Dermato-Endocrinology*, 1(4), 223–228.
- Guilmatre, A., Huguet, G., Delorme, R. y Bourgeron, T. (2014). *The emerging role of SHANK genes in neuropsychiatric disorders*. *Developmental Neurobiology*, 74(2), 113–122.
- Hamlyn, J., Duhig, M., McGrath, J. y Scott, J. (2013). *Modifiable risk factors for schizophrenia and autism –shared risk factors impacting on brain development*. *Neurobiol Dis*, 53, 3–9.
- Howes, O. D. y Kapur, S. (2009). *The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III –the final common pathway*. *Schizophr Bull*, 35(3), 549–562.
- Hultman, C. M., Sandin, S., Levine, S. Z., Lichtenstein, P. y Reichenberg, A. (2011). *Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies*. *Mol Psychiatry*, 16(12), 1203–1212.
- Jones, R. B., Thapar, A., Lewis, G. y Zammit, S. (2012). *The association between early autistic traits and psychotic experiences in adolescence*. *Schizophrenia Research*, 135(1), 164–169.
- Joshi, G., Wozniak, J., Petty, C., Martelon, M.K., Fried, R., Bolfek, A., et al. (2013). *Psychiatric comorbidity and functioning in a clinically referred population of adults with autism spectrum disorders: a comparative study*. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(6), 1314–1325.
- Khandaker, G. M., Stochl, J., Zammit, S., Lewis, G. y Jones, P. B. (2014). *A population-based longitudinal study of childhood neurodevelopmental disorders IQ and subsequent risk of psychotic experiences in adolescence*. *Psychological Medicine*, 44(15), 3229–3238.
- Kincaid, D. L., Doris, M., Shannon, C. y Mulholland, C. (2017). *What is the prevalence of autism spectrum disorder and ASD traits in psychosis? A systematic review*. *Psychiatry Res*, 250, 99–105.
- Knuesel, I., Chicha, L., Britschgi, M., Schobel, S.A., Bodmer, M., Hellings, J.A., et al. (2014). *Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders*. *Nat Rev Neurol*, 10(11), 643–660.
- Kočovská, E., Gaughran, F., Krivoy, A. y Meier, U. C. (2017). *Vitamin-D Deficiency as a potential environmental risk factor in multiple sclerosis, Schizophrenia, and Autism*. *Front Psychiatry*, 8, 47.
- Kolvin, I. (1971). *Studies in the childhood psychoses I. Diagnostic criteria and classification*. *Br J Psychiatry*, 118(545), 381–384.
- Larson, F. V., Wagner, A. P., Jones, P. B., Tantam, D., Lai, M. C., Baron-Cohen, S., et al. (2017). *Psychosis in autism: Comparison of the features of both conditions in a dually affected cohort*. *Br J Psychiatry*, 210(4), 269–275.
- Larsson, H.J., Eaton, W.W., Madsen, K.M., Vestergaard, M., Olesen, A.V., Agerbo, E., et al. (2005). *Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status*. *American Journal of Epidemiology*, 161(10), 916–925.
- Lauritsen, M.B., Astrup, A., Pedersen, C.B., Obel, C., Schendel, D.E., Schieve, L., et al. (2014). *Urbanicity and autism spectrum disorders*. *J Autism Dev Disord*, 44(2), 394–404.
- Li, X., Sjöstedt, C., Sundquist, K., Zöller, B. y Sundquist, J. (2014). *Neighborhood deprivation and childhood autism: a nationwide study from Sweden*. *J Psychiatr Res*, 53, 187–192.
- Lionel, A.C., Vaags, A.K., Sato, D., Gazzellone, M.J., Mitchell, E.B., Chen, H.Y., et al. (2013). *Rare exonic deletions*

- implicate the synaptic organizer Gephyrin (GPHN) in risk for autism, schizophrenia and seizures. *Human Molecular Genetics*, 22(10), 2055-2066.
- Marcelis, M., Navarro-Mateu, F., Murray, R., Selten, J.-P. y van Os, J. (1998). Urbanization and psychosis: A study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychological Medicine*, 28(4), 871-879.
- McCarthy, S.E., Makarov, V., Kirov, G., Addington, A.M., McClellan, J., Yoon, S., et al. (2009). Microduplications of 16p11. 2 are associated with schizophrenia. *Nature Genetics*, 41(11), 1223.
- McCormick, L. M., Brumm, M. C., Beadle, J. N., Paradiso, S., Yamada, T. y Andreasen, N. (2012). Mirror neuron function, psychosis, and empathy in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 201(3), 233-239.
- McGrath, J. J., Burne, T. H., Féron, F., Mackay-Sim, A. y Eyles, D. W. (2010). Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: A 10-year update. *Schizop Bull*, 36(6), 1073-1078.
- McGrath, J. J., Petersen, L., Agerbo, E., Mors, O., Mortensen, P. B. y Pedersen, C. B. (2014). A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 301-309.
- Moreno-de-Luca, D., Mulle, J.G., Kaminsky, E.B., Sanders, S.J., Myers, S.M., Adam, M.P., et al. (2010). Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, 87(5), 618-630.
- Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., et al. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340(8), 603-608.
- Mouridsen, S. E., Rich, B. y Isager, T. (2008). Psychiatric disorders in adults diagnosed as children with atypical autism. A case control study. *J Neural Transm (Vienna)*, 115(1), 135-138.
- Mueller, S., Keeser, D., Reiser, M.F., Teipel, S., Meindl, T. (2012). Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, part 2: Application in schizophrenia and autism. *American journal of Neuroradiol*, 33(11), 2033-7.
- Oberman, L. M., Hubbard, E. M., McCleery, J. P., Altschuler, E. L., Ramachandran, V. S. y Pineda, J. A. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res*, 24(2), 190-198.
- Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A. y Craddock, N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 198(03), 173-175.
- Raja, M. y Azzoni, A. (2010). Autistic spectrum disorders and schizophrenia in the adult psychiatric setting: Diagnosis and comorbidity. *Psychiatria Danubina*, 22(4.), 514-521.
- Reichelt, A. C., Rodgers, R. J. y Clapcote, S. J. (2012). The role of neurexins in schizophrenia and autistic spectrum disorder. *Neuropharmacology*, 62(3), 1519-1526.
- Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 2(3), 315-337.
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M. y Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 311(17), 1770-1777.
- Schneider, M., Debbané, M., Bassett, A.S., Chow, E.W., Fung, W.L., van Den Bree, M.B., et al., International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome (2014). Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11. 2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11. 2 Deletion Syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 171(6), 627-639.
- Selten, J. P., Lundberg, M., Rai, D. y Magnusson, C. (2015). Risks for nonaffective psychotic disorder and bipolar disorder in young people with autism spectrum disorder: A population-based study. *JAMA Psychiatry*, 72(5), 483-489.
- Spek, A. A. y Wouters, S. G. M. (2010). Autism and schizophrenia in high functioning adults: Behavioral differences and overlap. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4, 709-717.
- Sporn, A.L., Addington, A.M., Gogtay, N., Ordoñez, A.E., Gornick, M., Clasen, L., et al. (2004). Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness. *Biological Psychiatry*, 55(10), 989-994.
- Stone, J. M., Morrison, P. D. y Pilowsky, L. S. (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia-a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol*, 21(4), 440-452.
- Sugranyes, G., Kyriakopoulos, M., Corrigall, R., Taylor, E. y Frangou, S. (2011). Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PLoS One*, 6(10), e25322.
- Sullivan, P.F., Magnusson, C., Reichenberg, A., Boman, M., Dalman, C., Davidson, M., et al. (2012). Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Archives of General Psychiatry*, 69(11), 1099-1103.
- Sullivan, S., Rai, D., Golding, J., Zammit, S. y Steer, C. (2013). The association between autism spectrum disorder and psychotic experiences in the Avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC) birth cohort. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(8), 806-814.
- Tebbenkamp, A. T. N., Willsey, A. J., State, M. W. y Šestan, N. (2014). The developmental transcriptome of the human brain: Implications for neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Neurology*, 27(2), 149.
- Voineskos, A.N., Lett, T.A. P., Lerch, J.P., Tiwari, A.K., Ameis, S.H., Rajji, T.K., et al. (2011). Neurexin-1 and frontal lobe white matter: an overlapping intermediate phenotype for schizophrenia and autism spectrum disorders. *PLoS One*, 6, e20982.
- Volkmar, F. R. y Cohen, D. J. (1991). Comorbid association of autism and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148(12), 1705-1707.
- Vorstman, J. A. S., Breetvelt, E. J., Thode, K. I., Chow, E. W. C. y Bassett, A. S. (2013). Expression of autism spectrum and schizophrenia in patients with a 22q11.2 deletion. *Schizophrenia Research*, 143(1), 55-59.
- Waltreit, R., Banaschewski, T., Meyer-Lindenberg, A. y Poustka, L. (2014). Interaction of neurodevelopmental pathways and synaptic plasticity in mental retardation, autism spectrum disorder and schizophrenia: Implications for psychiatry. *World J Biol Psychiatry*, 15(7), 507-516.
- Weiss, L.A., Shen, Y., Korn, J.M., Arking, D.E., Miller, D.T., Fossdal, R., et al. (2008). Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *New England Journal of Medicine*, 358(7), 667-675.
- Werling, D. M. y Geschwind, D. H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*, 26(2), 146-153.
- Winton-Brown, T. T., Fusar-Poli, P., Ungless, M. A. y Howes, O. D. (2014). Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends in Neurosciences*, 37(2), 85-94.