



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología
Neurociencias de la Conducta

**Respuesta electrofisiológica temprana ante expresiones faciales de infantes,
sensibilidad materna y polimorfismo MAOA uVNTR en madres de niños con
autismo**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTORA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

Carla Alejandra Márquez Muñoz

Tutor principal: Dr. José Humberto Nicolini Sánchez
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología,
Neurociencias de la Conducta
Facultad de Psicología UNAM

Comité tutor: Dr. Rodolfo Solís Vivanco
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología
Neurociencias de la Conducta
Facultad de Psicología UNAM

Dr. Michael Crowley
Associate Professor
Yale Child Study Center

Dra. Natalia Arias Trejo
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología
Facultad de Psicología UNAM

Dra. Feggy Ostrosky Shejet
Programa de Maestría y Doctorado en Psicología
Neurociencias de la Conducta
Facultad de Psicología UNAM

CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Esta tesis fue apoyada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS). En primer lugar, quisiera agradecer a todas estas instituciones por la oportunidad de realizar el proyecto.

Quiero extender mi máxima y profunda gratitud a mi tutor principal, el Dr. José Humberto Nicolini Sánchez por su guía y apoyo durante todas las etapas del proyecto. Principalmente por darme la confianza de tomar decisiones importantes. Le agradezco por brindarme la oportunidad de acceder a tantos espacios para recibir apoyo, por su disponibilidad y por ser un ejemplo de éxito profesional por quien siento un profundo respeto y admiración.

Agradezco muy especialmente a mi tutor adjunto, el Dr. Rodolfo Solís Vivanco. El proyecto nunca se hubiera podido completar sin tu ayuda. Agradezco la confianza que depositaste en mí y las múltiples acciones que tomaste para rescatar una de las partes más importantes de la tesis, cuando pudo haber estado perdida. También agradezco la guía tan útil que me brindaste en todas las etapas del trabajo, incluyendo fracasos temporales que finalmente se convirtieron en éxitos. Gracias por tu pasión y dedicación porque la ciencia en México sea de calidad. Trabajar contigo es un verdadero gusto, gracias porque siempre lograste motivarme, eres una absoluta inspiración para mí y te admiro mucho.

I would also like to extend my deepest gratitude to my external tutor, Dr. Michael Crowley, my mentor since my Master's programme, who has been always available for professional guidance and support whenever I have needed it. Many thanks for accepting the challenge of working so hard on a long distance project and for trusting me for a second time. Also for transmitting me your energy and your passion for science and for teaching me with such patience. Working with you is a delight and I want you to know what a great mentor you are. I have learned so much from you and I will always be grateful for that.

A las Dra. Natalia Arias Trejo y Dra. Feggy Ostrosky Shejet por sus excelentes clases y enseñanzas y por haber apoyado siempre la revisión y comentarios de un proyecto que muchos otros doctores rechazaron. Siento una profunda admiración por ambas.

A Daniel, por tu amor, por ser el mayor apoyo que puedo tener en la vida. Por siempre haber estado ahí, por soportarme y acompañarme en las múltiples complicaciones que surgieron durante esta etapa y por animarme a seguir adelante. No sólo por el apoyo emocional sino por incluso haberme ayudado activamente con tareas relacionadas con el proyecto. No hay palabras para agradecerte todo lo que hiciste y haces por mí. El estar contigo me inspira y mueve a ser mejor. Te amo.

A mi mamá, por haberme criado como soy, por haberme inculcado la tenacidad y por siempre haberme impulsado para lograr mis sueños, por muy ambiciosos o descabellados que parecieran, por ser el mejor ejemplo de ser humano que conozco y por siempre estar ahí cuando te he necesitado. Muchas gracias mamá por ser tan sensible, por esforzarte tanto para ser tan buena madre y por todo tu amor. Te atribuyo este logro. Te adoro.

A mi papá, por ser mi ejemplo de éxito y resiliencia. Por salir siempre adelante de la adversidad y haberme transmitido eso junto con las constantes ganas de superación que tengo todo el tiempo. Por siempre haber apoyado toda mi historia escolar hasta este momento, por esas comidas en Domingo, por todo tu amor. Te atribuyo este logro papá. Te adoro.

A mi hermano, por estar ahí para compartir nuestras vidas, experiencias y por soportarme en las buenas y en las malas. Por ser simplemente el mejor, el más lindo y por tanto cariño apoyo y risas que siempre me brindas. Te adoro.

A todo el laboratorio de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del INMEGEN, especialmente a Mirna y a Ana Luisa, por haber compartido tantas experiencias durante todos estos años, por ser tan generosas con su conocimiento, por acompañarnos en las buenas y en las malas de este largo proyecto, por su amistad y por ser tan profesionales y siempre estar ahí para escuchar, apoyar y revisar todo lo relacionado con el proyecto.

A todo el laboratorio del INNNMVS, especialmente a la Dra. Yaneth Rodríguez-Agudelo por abrirme las puertas y confiar en el proyecto. A Lidia López y a Arely Elizalde por haberme apoyado con todos los registros de EEG, por ser las reinas de las impedancias y porque no hubo ningún sujeto excluido del estudio gracias a su compromiso para darme el gusto de que todo saliera perfecto. Por todas las risas y buenos momentos. A Mireya por siempre tener una actitud tan linda y positiva y por unir a todo el laboratorio para que la pasáramos tan bien.

A Daniela, Lorena y Cristina por ser las mejores amigas y la familia que he elegido, por haberme apoyado constantemente en las buenas y en las malas, por festejar todos mis logros y ayudarme a sobrellevar mis fracasos temporales.

A Tania, un agradecimiento especial por su constante apoyo emocional y acciones que tuvieron que ver directamente con el proyecto. Por apoyarme en ver, calificar y digerir los videos, por revisar mis escritos y ayudarme a resolver los múltiples problemas que se presentaron en estos últimos años. Eres parte muy importante de esto, no creo que sin ti hubiera podido concluir y siempre estaré agradecida contigo por ello.

Thanks to Dr. Linda Mayes and Dr. Helena Rutherford for providing the stimuli for the experimental paradigm.

Muchas gracias a Fernando Salinas Quiroz por su generosidad y amable disposición para entrenarnos gratuitamente en el MBPQs y por ayudarme con recursos humanos para su calificación. A Germán Posada por compartir su instrumento y de nuevo a Tania Herrera, Kenia Bustamante, Karla Muñoz y Areli Galo por su profesionalismo y por invertir tantas horas para la calificación del MBPQs.

A todos mis maestros y alumnos, quienes me inspiran a seguir enseñando y aprendiendo.

Finalmente, gracias a todos los Centros que ayudaron con el reclutamiento de pacientes: la Universidad Intercontinental (UIC), particularmente a Gabriela Martínez Iturribarría y a Georgel Moctezuma, a Kaelum Neurocenter, Apapache Autismo, Clínica Mexicana de Autismo (CLIMA) y Monarch Therapy School. Un agradecimiento especial a todas las familias que participaron en el proyecto. Son una motivación para que sigamos en esta lucha para iluminar el mundo de azul y seguir investigando en pro de ustedes.

Índice

	Pag
Resumen	6
Abstract	7
1. Introducción	8
2. Marco teórico	10
2.1 El problema del autismo	
2.2 Influencia de los genes en la severidad del TEA	12
2.3 Neurotransmisores implicados y la importancia de la MAOA	14
2.4 Un posible intermediario entre genotipo y severidad del autismo:	17
La sensibilidad materna	
2.4.1 <i>Teoría del apego</i>	17
2.5 Sensibilidad materna	17
2.6 La relación compleja entre SM y severidad del autismo	20
2.7 Posibles beneficios de la sensibilidad del cuidador en las personas con desórdenes del espectro autista	22
2.8 La relación temprana madre/hijo: Aportaciones de la neurociencia	23
2.9 Procesamiento de caras a nivel electrofisiológico	
2.10 Fenotipo más amplio del autismo y procesamiento de caras	25
3. El presente estudio	27
4. Justificación	27
5. Primer estudio: SM y MAOA-uVNTR en la severidad del TEA	28
5.1 Objetivo general	28
5.2 Objetivos específicos	28
5.3 Preguntas de investigación	28
5.4 Hipótesis	29
5.5 Método	29
5.6 Participantes	29
5.7 Diseño	31
5.8 Criterios de exclusión del Grupo MA	31
5.9 Criterios de exclusión del Grupo de Referencia	32
5.10 Instrumentos	32
5.11 Procedimiento	38
5.11.1 <i>Genotipificación del Polimorfismo MAOA-uVNTR</i>	39
5.11.2 <i>Análisis de fragmentos por electroforesis capilar</i>	40
5.11.3 <i>Validación por Secuenciación Sanger</i>	40
5.12 Análisis de datos	41
5.13 Resultados	42
5.14 Datos clínicos y demográficos	42
5.15 Polimorfismo MAOA-uVNTR	43
5.16 Asociaciones entre repetidos de MAOA y SM con severidad del TEA.	43

5.17	Modulación de la severidad del TEA por repetidos de MAOA del niño(a).	44
5.18	Modulación de la severidad del TEA por repetidos de MAOA de la madre.	44
5.19	La sm juega un rol en la severidad del TEA	44
6.	Segundo estudio: Componente N170 en madres de pacientes con TEA	48
6.1	Objetivo general	48
6.2	Objetivo específico	48
6.3	Preguntas de investigación	48
6.4	Hipótesis	49
6.5	Método	49
6.6	Participantes	49
6.7	Diseño	50
6.8	Procedimiento	50
6.9	Paradigma experimental	51
6.10	Electroencefalograma y PRE	51
6.11	Análisis estadístico	53
6.12	Resultados	54
6.13	Datos clínicos y demográficos	54
6.14	PRE	
6.14.1	Lateralización de N170 hacia la derecha para expresiones emocionales y neutrales de infantes en el grupo MA	55
6.14.2	Lateralización derecha de N170 específica de SM alta en el grupo MA	55
6.14.3	Latencias de N170 no son diferentes entre grupos.	56
6.14.4	P2 mayor y lateralizada a la derecha para expresiones emocionales	58
6.14.5	Distribución de P2 lateralizada hacia la derecha para caras neutrales en el grupo MA	59
6.14.6	Latencias de P2 por grupo por condición por hemisferio	59
7.	Discusión	59
7.1	Polimorfismo MAOA uvNTR	59
7.2	SM	60
7.3	N170	61
7.4	N170 y SM	62
7.5	P2	63
8.	Limitaciones y direcciones para investigaciones futuras	64
9.	Referencias	65
10.	Anexos	90

Resumen

Las personas con Trastornos del Espectro Autista (TEA) muestran un déficit en el procesamiento de caras, observado mediante el potencial relacionado a eventos (PRE) N170. Ningún estudio ha abordado la eficiencia de este procesamiento en madres de personas con TEA ante caras de infantes. Esto resulta relevante, ya que la madre debe reconocer las expresiones faciales tempranas de su hijo(a) para atender, interpretar y responder adecuadamente a sus necesidades [Sensibilidad Materna (SM)]. Por su parte, las repeticiones del polimorfismo MAOA- uVNTR de individuos con TEA y sus madres se han asociado con la severidad del trastorno. Los objetivos de este estudio fueron explorar la asociación entre el gen MAOA-uVNTR y la SM de madres de niños con TEA, y la severidad del trastorno, así como explorar la N170 ante rostros infantiles en estas mujeres y su vinculación con su SM. La muestra estuvo conformada por un grupo de 25 diadas de niños(as) TEA y sus madres (grupo MA) y un grupo de referencia de 24 diadas de niños(as) sin TEA y sus madres. Los niños del grupo MA con madres altamente sensibles mostraron menor riesgo de presentar severidad alta. El grupo de madres MA exhibió mayores amplitudes de N170 en el hemisferio derecho respecto al izquierdo para expresiones emocionales y neutrales, en comparación con el grupo de referencia. Este resultado fue especialmente significativo para aquellas madres MA con alta SM. Los resultados indican que tener un hijo(a) TEA modula el procesamiento temprano de emociones en rostros infantiles, y que el grado de SM modula dicho procesamiento, así como la severidad del

PREs, sensibilidad materna y MAOA en madres de niños con autismo

trastorno. Se debe explorar si esta modulación representa un marcador biológico o es una respuesta derivada de la experiencia.

Palabras Clave

Autismo, severidad, Relaciones madre-hijo(a), comunicación no verbal, Sensibilidad Materna, N170, PREs, Procesamiento de caras, infantes, MAOA uVNTR

Abstract

Individuals with Autism spectrum disorder (ASD) exhibit impaired adult facial processing, as shown by the N170 event-related potential (ERP). However, few studies have explored such processing in mothers of children with ASD, and none has assessed the early processing of infant faces in these women. Moreover, whether processing of infant facial expressions in mothers of children with ASD is related to their response to their child's needs (Maternal sensitivity-MS) remains unknown. MAOA- uVNTR of ASD individuals and their mothers has been associated with the severity of the disorder. This study investigated whether the uVNTR polymorphism alleles in the gene encoding Monoamine Oxidase A (*MAOA*) along with Maternal Sensitivity has been associated ASD Severity and explored mother's N170 related to infant face processing. The aims of this study were to explore the association between MAOA polymorphism and maternal sensitivity in mothers of ASD children and the severity of the disorder, as well as to explore the N170 to infant faces and its relation to maternal sensitivity. The sample consisted of 25 dyads of children with ASD and their mothers (MA group), and a reference group of 24 dyads of children without ASD and their mothers. Children from the MA group with highly sensitive mothers showed less risk of presenting high severity. For both emotional (crying, smiling) and neutral expressions, the clinical group exhibited larger amplitudes of N170 in the right hemisphere compared with the left. This lateralization effect within the clinical group was stronger in the mothers with higher MS. Results indicate that having an ASD child modulates early neurophysiological responsiveness to infant cues. Whether this

modulation represents a biological marker or a response given by experience remains to be explored.

Key words:

Autism, severity, Developmental disabilities, Mother-child relations, Nonverbal Communication, Maternal Sensitivity, N170, ERPs, Infant face processing, MAOA uVNTR.

Introducción

“Just as children are absolutely dependent on their parents for sustenance, in all but the most primitive communities, are parents, especially mothers, dependent on a greater society for provision. If a community values its children, it must cherish their parents.”
(Bowlby, 1951 p. 84. On Parenting)

Los trastornos del espectro autista (TEA) son condiciones del neurodesarrollo caracterizadas por impedimentos en las interacciones sociales en diversos contextos, además de comportamientos e intereses repetitivos y restringidos (DSM V). La serotonina y las catecolaminas han estado relacionadas con el TEA porque son neurotransmisores involucrados en estado de ánimo, excitación, recompensa y desarrollo neuronal (Cohen et al., 2003). Además, se ha encontrado concentración de serotonina elevada en la sangre de individuos con TEA (Anderson, Freedman, Cohen, 1987) y estos niveles correlacionan positivamente con la gravedad del autismo (Kuperman, Beeghly, Burns, Tsai, 1987). Una de las enzimas que metaboliza la serotonina es la Monoaminoxidasa –A (MAOA). Esta enzima se ha relacionado en algunos estudios con la severidad del TEA, especialmente el número de repeticiones del gen que codifica para esta enzima (Cohen et al., 2003; 2011), sin embargo, en algunas otras investigaciones no se ha encontrado relación con el trastorno e incluso se han reportado resultados contradictorios en relación con el coeficiente intelectual, cuya disminución suele ser parte del padecimiento (Yimiriya, 2002). Debido a estas discrepancias entre estudios, es importante estudiar variables intermedias que puedan

explicar la interacción entre pocas repeticiones del gen MAOA y la severidad del autismo.

Una variable intermedia a considerar es la sensibilidad materna (SM), definida como el reconocimiento, interpretación y la respuesta adecuada y contingente a las señales del hijo(a). La SM es crucial para el desarrollo óptimo de un niño(a). En primer lugar, es necesario que la madre reconozca las expresiones faciales tempranas de sus hijos porque a través de éstas conocerá sus estados emocionales y será capaz de responder adecuadamente a sus necesidades. Un método en neurociencias que se ha utilizado comúnmente para medir la respuesta neural ante el procesamiento de caras son los potenciales relacionados a eventos (PREs). Pocos estudios han estudiado el procesamiento de expresiones faciales en las madres de pacientes TEA, aunque diversas investigaciones electrofisiológicas han estudiado ampliamente el impedimento en este procesamiento en los mismos pacientes (McPartland, 2011; Webb, Dawson, Bernier, Panaglotides 2006).

Dada la importancia del procesamiento de caras de infantes y la SM para el desarrollo óptimo de un hijo, el presente estudio analizará la interacción de estas variables con algunas variantes funcionales del gen MAOA de los pacientes TEA y sus madres para medir si pueden predecir la severidad del trastorno.

2. Marco teórico

2.1 El problema del autismo

El autismo afecta a los niños en sus primeros años de vida y los perjudica durante todo su ciclo vital. La carga para estos individuos, sus familiares y los costos sociales son elevados (Ganz, 2007). Estudios epidemiológicos recientes han mostrado que el porcentaje de personas con este padecimiento en el mundo está en el rango de 1 a 2% (Mattila et al., 2011; Saemundsen et al., 2013; Lai, Lombardo, Baron-Cohen; 2013) confirmando que los TEA son desórdenes del desarrollo relativamente comunes; además 70% de los afectados tienen comorbilidad con otros trastornos. Los individuos con TEA tienen perfiles cognitivos atípicos; por ejemplo: impedimentos en la cognición y percepción social, problemas en la comunicación recíproca, disfunción ejecutiva, procesamiento perceptual y de la información ineficientes y falta de empatía. Al ser algunos de estos impedimentos, elementos centrales de las relaciones sociales, estas últimas representan una dificultad para los TEA. Sin embargo, los individuos con TEA demuestran una excelente atención al detalle y motivación para la sistematización (Kanner, 1943; Baron-Cohen, 1995).

Se estima que la prevalencia es de 4 por cada 10,000 niños y 3 hombres por cada mujer son afectados (APA, 2013). Actualmente la prevalencia ha aumentado de esta cifra proporcionada por la APA a 15-20 por cada 10,000 niños (Folstein & Rosen-Sheidley, 2001). Este incremento puede ser un resultado en los cambios de criterios diagnósticos y mayor conciencia reconocimiento y detección más temprana del

trastorno, sin embargo, no puede descartarse un aumento en los factores de riesgo (Lai, Lombardo, Baron- Cohen 2013).

La primera definición operacional de autismo apareció en del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (DSM III, 1980), en donde se marcó un impedimento en el desarrollo social y de la comunicación e inicio antes de los 30 meses de edad (Rutter, 1978). En la siguiente edición del manual (DSM IV) y la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales (CIE 10), el autismo se describía como un desorden del desarrollo, enfatizando el inicio temprano de la siguiente triada de características: impedimentos en las interacciones sociales, impedimentos en la comunicación e intereses y actividades repetitivas, restringidas y estereotipadas. La última revisión del DSM-V (2013) adoptó el término de Trastornos del Espectro Autista sin definición de subtipos (Asperger y Trastorno Generalizado del Desarrollo) y reorganizó las tres características principales del DSM IV en dos: dificultades en interacciones sociales y comunicación están combinados en una sola área e intereses restringidos y repetitivos en otra, incluyendo anormalidades sensoriales (Lai, et al., 2013; McPartland, Reichow, Volkmar, 2012.). El desarrollo del lenguaje atípico, que históricamente se había vinculado con el autismo, se quitó de los criterios y ahora se clasifica como una condición co-ocurrente (Boucher, 2012; DSM V). También se excluyeron las habilidades motoras anormales y excelente atención al detalle (Lai, et al., 2013) y se establecieron criterios de gravedad basados en los déficits en comunicación e interacciones sociales e intereses restringidos y repetitivos.

Además de los síntomas que utilizan los clínicos para diagnosticar TEA, otras dificultades de los pacientes con autismo pueden ser: fallas en la organización y temporalidad de sus movimientos, poco compromiso afectivo con sus padres cuando son infantes (Muratori & Maestro, 2007), y un retraso en comparación con sus pares al aprender como compartir y hacer uso del mundo a través del juego (Reddy et al., 2002). A estos perfiles cognitivos y dificultades de los TEA los subyace un desarrollo neuronal atípico. También la genética juega un rol importante en la etiología del autismo, en conjunto con factores ambientales del desarrollo temprano. Sin embargo, aún cuando se tiene conocimiento de que estos factores influyen en el desarrollo del TEA, la causa del autismo sigue siendo desconocida (Lai, Lombardo, Baron- Cohen 2013), por lo que es importante seguir ubicando factores que se relacionen con su etiología y severidad.

2.2 Influencia de los genes en la severidad del TEA

Hay creciente evidencia de que los TEA tienen un origen genético. La evidencia es sólida y proviene de diversos estudios de gemelos y genética comportamental. La heredabilidad se estima entre el 91% y el 93% (Bailey, Le Couteur, Gottesman, Bolton, Simonoff, Yuada & Rutter, 1995; Bolton & Rutter, 1990; Folstein & Rutter, 1988; 1977). Además, algunos estudios han mostrado que los gemelos idénticos tienen una concordancia en el diagnóstico del 60 al 95% (Bailey et al., 1995; Steffengurg, Gilberg, Hellgren, Andersson, Gillberg, Jakobsson & Bohman, 1989) mientras que si un hermano no gemelo padece autismo la probabilidad de que el otro lo tenga varía entre el 3 y el 7% (Bailey, et al., 1995; Bolton, Macdonald, Pickles & Rios, 1994).

Algunos estudios genéticos han probado que la estructura genética del autismo es compleja y heterogénea. Varias variantes genéticas relacionadas con autismo tienen un alto grado de pleiotropía, es decir, que el poseer un gen afecta a más de un fenotipo. También se ha mostrado que podría haber hasta 1000 genes implicados en el trastorno. Estudios de asociación del genoma completo han identificado la importancia e influencia de algunos polimorfismos en el trastorno, sin embargo, ninguno ha tenido un efecto lo suficientemente grande para considerarlo un factor causal. A pesar de esto, 40% de las familias en donde hay un miembro con el trastorno y 60% en donde hay más miembros con autismo podrían compartir varios polimorfismos que al ser combinados tengan un efecto aditivo y sean considerados factores de riesgo. También, mutaciones raras (por ejemplo, variantes alélicas raras en menos del 5% de la población general) han sido identificadas en el autismo y pueden ocurrir como síndromes Mendelianos (llamados autismo sindromático en menos del 5% de todos los individuos con autismo), anormalidades cromosómicas (en el 5%), un tipo de mutación llamado “variaciones en el número de copias” O CNV (del 5% al 10%), mutaciones de novo que ocurren en la línea germinal (especialmente paternal) tienen un gran tamaño de efecto que puede ser causal (Lai. et al., 2013). Por lo tanto, es importante estudiar e identificar la influencia de ciertos polimorfismos que pueden ser cruciales para el desarrollo del TEA y sus características.

2.3 Neurotransmisores implicados y la importancia de la MAOA

La serotonina y las catecolaminas han estado implicadas en la etiología del autismo porque son neurotransmisores involucrados en estado de ánimo, excitación, recompensa y desarrollo neuronal. Además, los medicamentos que afectan estos neurotransmisores, ya sea excitándolos o inhibiéndolos, generan una mejoría en algunos de los síntomas del autismo (Cohen et al., 2003). Se ha encontrado que la concentración de serotonina en la sangre es elevada en individuos con TEA (Anderson, Freedman, Cohen, 1987) y estos niveles correlacionan positivamente con su severidad (Kuperman, Beeghly, Burns, Tsai, 1987). Además, se ha mostrado que la síntesis de serotonina en el cerebro no decrece con la edad en el autismo, mientras que en el desarrollo típico sí (Chungai, Muzik, Behen, 1999). Sin embargo, las causas de estos niveles elevados de serotonina en el autismo han sido poco exploradas, aunque es posible que este aumento tenga que ver con la enzima que la metaboliza: la MAOA.

La MAOA es una enzima que metaboliza neurotransmisores como norepinefrina, serotonina y dopamina (Shih, Chen, Ridd, 1999; Caspi, 2002). El gen MAOA se localiza en el cromosoma X haciendo a los hombres monoalélicos y las mujeres bialélicas. Por lo tanto, si existe una deficiencia en este gen en mujeres, ellas tienen el 50% de probabilidad de no expresar la deficiencia en uno de sus alelos, mientras que si los hombres presentan la deficiencia no poseen otro alelo X que pueda evitar su expresión (Caspi et al., 2002). Adicionalmente, el gen MAOA se encuentra en el cromosoma X que siempre será heredado por la madre en el caso de los hombres.

El polimorfismo uVNTR (Upstream variable number tandem repeat) en el gen de la MAOA es una repetición de la secuencia de 30 pares base de 2, 3, 3.5, 4 o 5 copias. El número de copias se relaciona con la eficiencia transcripcional del gen. El alelo de 3 y 5 copias (MAOA-L) se asocia con una menor transcripción y por ende menor actividad de la MAOA (Denney, Koch, Craig, 1999), mientras que la expresión de la enzima es relativamente mayor en los portadores de 3.5 o 4 repeticiones (MAOA-H) de manera que la concentración de monoaminas en el cerebro depende de la expresión de la enzima. Incluso, en etapas prenatales los sujetos MAOA-H tienen una menor concentración de monoaminas, a diferencia de los MAOA-L (Sabol, Hu, & Hamer, 1998)

Por consiguiente, los alelos de poca actividad se han asociado con alta actividad serotoninérgica que en algunas ocasiones tiene como consecuencia estados de mayor agresividad e impulsividad (Manuck, Flory, Ferrell, Mann, Muldoon, 2000). Por ejemplo, Caspi y sus colegas (2002) reportaron que la baja repetición de 3 alelos se asoció con conducta antisocial en aquellos hombres que habían sido sometidos a maltrato y abuso cuando eran niños, implicando un efecto epigenético de interacción gen/ambiente. También se ha asociado la baja expresión del alelo con alteraciones en el circuito neural responsable de la evaluación de situaciones sociales y poco control emocional ante situaciones adversas (Buckhotz & Meyer-Lindenberg, 2008; Cohen et al., 2011) además de afectar negativamente el funcionamiento del eje Hipotalámico Pituitario Adrenal (HPA) (Brummet et al., 2008). Dado que el trastorno antisocial se da más en población masculina al igual que el autismo, que ambos comparten la

característica central de falta de empatía, y que los alelos de poca actividad de MAOA se relacionan con evaluaciones negativas de situaciones sociales y control emocional poco efectivo, la producción de MAOA es candidata a tener influencia en la severidad del autismo.

Para estudiar esta influencia, Cohen y sus colegas (2003), estudiaron la asociación de la deficiencia en MAOA y la severidad del autismo, encontrando como resultado principal que los niños que poseían MAOA-L tuvieron mayor severidad en el padecimiento de acuerdo con los reportes de padres y maestros. Los alelos de MAOA examinados en este estudio aparentemente influyeron tres dominios de la conducta únicamente asociados con autismo: Lenguaje, habilidades sociales y conductas repetitivas. A diferencia de otros estudios, ellos no encontraron asociaciones entre estos alelos con agresividad, probablemente porque eran niños preescolares sin historia de abuso.

Adicionalmente, Jones, Palmour, Zwaigenbaum y Szatmari, (2004) encontraron una asociación entre alelos de MAOA, desempeño en tareas de instrumentos para medir Coeficiente intelectual (CI) y genotipo materno, mostrando que las madres homocigóticas para 3 repeticiones del alelo las que tenían hijos con CI más bajo. Basándose en estos resultados, Cohen, et al., (2011) quisieron probar el efecto del genotipo materno en la severidad del autismo utilizando una muestra final de 119 niños entre 2 y 13 años diagnosticados con TEA

El resultado principal de este estudio fue que los niños con el alelo MAOA-L de 3 repeticiones mostraron comportamientos sensoriales más severos, problemas en la

regulación de excitación y agresión y peores habilidades de comunicación que los niños con alelo de alta actividad (4 repeticiones) en la escala de Pervasive Developmental Disorders Behavior Inventory (PDDDBI). Los problemas de agresión, así como el miedo y los rituales fueron modulados por el genotipo de sus madres. Los niños con el alelo MAOA-H que tenían madres homocigóticas (4-4) mostraron mayor severidad en estos comportamientos en comparación con los que tenían madres heterocigóticas (3-4). Este estudio pudo demostrar una influencia del genotipo de las madres en la severidad del padecimiento de sus hijos.

Contrario a los resultados de los estudios mencionados anteriormente, Yimiriya, y sus colaboradores (2002), no encontraron asociación entre ASD y estos alelos de MAOA en 43 hombres de 25 meses a 33.6 años de edad, utilizando una muestra combinada de hombres y mujeres. De hecho, encontraron una correlación entre mayor Coeficiente Intelectual (CI) y menos repeticiones de u_VNTR. Cabe mencionar que estos autores no estudiaron una variable particular como la severidad sino la relación de MAOA con autismo en general, únicamente comparando un grupo control con un grupo de personas autistas sin encontrar relación entre menos repeticiones de u-VNTR y TEA.

Las diferencias en los resultados de estos estudios podrían explicarse por la heterogeneidad del autismo en sí mismo (Buxbaum, Silverman, Smith, 2001) y porque los diseños experimentales eran muy diferentes. Es posible que el gen MAOA esté asociado con diferentes subtipos fenotípicos del desorden, es decir, este gen podría influir en la expresión fenotípica del desorden junto como otros genes. Por ejemplo, el

FMR-1, mismo que se ha asociado previamente con el fenotipo autista (Cohen, Fisch, Sudhalter, 1988). Debido a estas discrepancias entre estudios, es importante estudiar variables intermedias que pudieran explicar la interacción entre alelos de pocas copias del gen MAOA y la severidad del autismo, por ejemplo: La SM.

2.4 Un posible intermediario entre genotipo y severidad del autismo: La SM

2.4.1 Teoría del apego

Una manera sistemática de entender la etiología de los problemas parentales es la teoría del apego, una teoría del desarrollo que comenzó con las investigaciones y el trabajo de John Bowlby (1982), quien observó que las relaciones de apego tempranas tienen influencia en la naturaleza y el curso de las demás relaciones durante la vida, especialmente en las relaciones íntimas. Además, el apego madre/hijo juega un papel importante en la evolución de los seres humanos, por lo que las mujeres están biológicamente preparadas con los recursos necesarios y capacidades adaptativas requeridas para enfrentar el rol de las madres de forma exitosa. Adicionalmente, la relación entre infante y cuidador es crucial para asegurar la supervivencia, desarrollo cognitivo y emocional óptimos del primero (Insel & Young 2001; Sroufe et al; 2005).

La premisa básica de la teoría del apego es que la calidad de las relaciones tempranas entre madre e hijo será la base para el estilo de apego del niño en el futuro y que la necesidad de vincularse del niño está biológicamente predeterminada. En esta teoría está implícito que para que el niño pueda desarrollar relaciones maduras y funcionar en su vida futura, deberá haber tenido en su infancia una relación primaria de

confianza con un adulto, usualmente un padre y más comúnmente la madre biológica, generando de esta manera apego seguro (Bowlby, 1969).

2.5 Sensibilidad materna

El factor principal para desarrollar apego seguro es la SM, un constructo definido por Ainsworth (1973) como la habilidad de la madre para poner atención, interpretar y responder de manera contingente a las señales que emite el infante. De igual manera, la madre debe sincronizar sus actividades con las de su hijo(a), ajustarse a las necesidades físicas y emocionales del segundo, ver el mundo desde su punto de vista, hacer negociaciones ante problemas y ajustarse a sus estados emocionales, momento del desarrollo y particularidades (Ainsworth, Blehar, Waters & Wall, 1978; Bowlby, 1969; Carbonell et al., 2005, Emde, 1980). Asimismo, la SM tiene un valor predictivo en diversos dominios del desarrollo. Contrario a esto, el apego inseguro se desarrolla en función de la respuesta inconsistente y sin sincronía de las madres ante las señales de sus bebés (Ainsworth, et al. 1978).

Adicionalmente, la sincronización entre la codificación perceptual de las señales que emite el bebé y el comportamiento intuitivo de los padres es importante para el aprendizaje del niño(a) en general, permitiendo que el segundo/a entienda la relación causa-efecto entre sus acciones y la respuesta de los padres. Esta misma sincronización puede verse reflejada a largo plazo en el desarrollo de un apego seguro y habilidades para la óptima regulación de emociones en el niño (Fonagy, Gergely, Jurist & Target, 2002; Beeghly, Fuertes, Liu, Delonis & Tronick, 2011).

La SM pelagra cuando hay diversos factores de riesgo psicológico que se asocian al impedimento de una respuesta por parte de la madre. Por ejemplo, historia de maltrato infantil (Egeland & Sroufe, 1981; Norr, Roberts & Feese, 1989), estatus socioeconómico bajo en combinación con estrés ambiental (Crittenden & Bonvillian, 1984), memorias maternas de no aceptación de los propios padres (Biringen, 1990), ansiedad materna (Nover, Shore, Timberlake & Greenspan, 1984) y depresión materna (Lyons-Ruth, Botein, & Grunebaum, 1984).

También ha habido estudios que han asociado estrés temprano, incluyendo prenatal en madres (exposición al trauma de la guerra) y crías con afectaciones en la metilación de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), involucrado en desarrollo neuronal, diferenciación celular y plasticidad sináptica (Daskalakis, Yehuda, 2015; Kertes et al., 2017), por lo que el comportamiento y experiencias maternas tienen influencia directa en el desarrollo de los/ las hijos(as).

2.6 La relación compleja entre SM y severidad del autismo

Por un lado, existen estudios que apoyan la idea de que la severidad del autismo influye en la interacción madre/hijo y como consecuencia en la SM. Por otro lado, hay quienes infieren que hay formas de comportamiento parental que impulsan o limitan el desarrollo y la severidad del autismo del niño.

Kuhn, Carter & Carter (2006) reportaron que cuando los padres reciben la noticia de que tendrán un hijo, generan ideas y fantasías acerca de su estatus parental que generalmente cambian, por lo tanto, los padres se adaptan una vez que el infante

nace y va creciendo. En los padres de niños con dificultad intelectual o alguna discapacidad existe el riesgo de presentar sentimientos de pérdida, duelo, impotencia y fracaso (Olson & Hwang, 2001). En el caso del autismo, se ha mostrado que las madres refieren preocupaciones relacionadas con la calidad de vida del niño (Lee, Harrington, Louie & Newschaffer, 2008) y el apego (Oppenheim, Koren-Karie, Dolev & Yimiriya, 2009). Adicionalmente, Auad y sus colegas (2009) identificaron que los padres de hijos autistas, al sospechar de su diagnóstico y al observar las conductas de sus hijos, modifican la imagen idealizada que habían tenido durante el embarazo y confirman el temor natural en todo padre de que su hijo no naciera sano. Esta situación genera dificultades en el vínculo y la ejecución de las funciones parentales, pudiendo volver a los padres intrusivos, ambivalentes y sobreprotectores. Estas investigaciones dan información acerca de la influencia que tienen todos los sentimientos y preocupaciones en la díada madre/hijo y particularmente en la SM. Las ideas de estos padres con respecto a su rol generalmente están permeadas de negatividad, por ejemplo: pensamientos de baja competencia como padres, presencia de culpa, estrés, depresión y ansiedad principalmente en la interacción con sus hijos (Kuhn et al. 2006).

Adicionalmente, a los niños con TEA se les dificulta la comunicación verbal y no verbal, sobre todo para interactuar socialmente, alterando así la SM porque la comunicación se ve afectada ante la poca comprensión de la madre sobre las señales que emite el hijo o la falta de respuesta del hijo ante lo que intenta comunicar la madre. También, los movimientos estereotipados y la falta de respuesta ante los llamados de las madres, dificultan que estas puedan involucrarse en juegos, afectándose así uno de

los principales escenarios en los cuales se puede crear la sincronización entre ambos. Además, los niños con TEA no proporcionan retroalimentación positiva a sus madres si estas tratan de ser cercanas emocionalmente, lo cual les provoca a ellas frustración que puede generar a su vez estrés y ansiedad (Hoppes & Harris, 1990) afectando también su sensibilidad. Otra dificultad con la que se enfrentan las madres de pacientes TEA es que tienen que descifrar las emociones de sus hijos porque éstos no las expresan explícitamente. Además de todos estos esfuerzos que el maternaje implica, las madres deben también evitar dar demasiadas respuestas verbales directas para no interferir abruptamente con ciertas rutinas establecidas y otras formas no verbales muy valiosas que pueden enriquecer la relación. Por lo tanto, ser una madre sensible de un paciente autista requiere una sincronización más cuidadosa con respuestas más claras y concisas que tomen en cuenta el nivel de desarrollo del hijo(a) (Van Ijzeldon et al., 2007).

Estos estudios apoyan la idea de que tener un hijo con autismo conlleva dificultades, sin embargo, podría haber diferencias individuales para el manejo de estas situaciones complicadas y variaciones en la SM que podrían influir en el desarrollo más o menos óptimo de los niños. Por ejemplo, Siller & Sigman, (2002) encontraron que cuando el comportamiento de un cuidador estaba sincronizado con el foco de atención y la actividad del niño con autismo durante el juego, existe una correlación positiva con un desarrollo más óptimo del lenguaje y la atención subsecuente en estos niños.

2.7 Posibles beneficios de la sensibilidad del cuidador en las personas con desórdenes del espectro autista

En el caso de los desórdenes del espectro autista se ha observado que la actividad, las capacidades cognitivas, las relaciones y el bienestar emocional de un niño o adulto se pueden mejorar con una variedad de actividades no necesariamente verbales o cognitivas. Por ejemplo, un terapeuta que se compromete de manera sensible con experiencias sentimentales acompaña a la persona autista a tener estados de actividad y conciencia más productivos y menos defensivos. Esas psicoterapias enfocadas en la relación y que proponen actividades creativas, pueden responder y guiar las acciones primarias, intereses y sentimientos de las pacientes con autismo. Igualmente, si la madre está comprometida afectivamente con su infante desde el nacimiento, se puede beneficiar el aprendizaje del lenguaje y el desarrollo de la educación práctica y social (Threvarthen & Delafield- Butt, 2013; Malloch & Trevarthen, 2009; Stern, 2010). Siller y Sigman, (2002) plantean que si los cuidadores se esfuerzan en adaptar su conducta en la interacción con el niño(a) autista, este tiene mayor probabilidad de alcanzar un nivel óptimo en el área de comunicación pre-verbal. Si los cuidadores no se adaptan, el resultado será poca sintonía en la comunicación con el niño y la exigencia y demanda de muchas verbalizaciones y acciones innecesarias para su beneficio.

Existe evidencia de que la comunicación madre/hijo que apoye eficazmente el desarrollo cognitivo y social en la etapa postnatal temprana puede proteger al infante contra reacciones autonómicas de retiro del ambiente social como conducta de protección y de depresión posterior. También podría promover iniciativas positivas que

apoyen los avances en la comunicación social con los otros (Threvarthen & Delafield-Butt, 2013; Pankseep & Watt, 2011; Porges & Furman, 2011). Similarmente, la psicología de los infantes y la práctica pediátrica han confirmado que la coordinación precisa de intenciones bien formadas, intereses y sentimientos ocurre probablemente dentro de la relación del niño consigo mismo y con un adulto afectivo y atento desde la etapa de neonato (Threvarthen & Delafield-Butt 2013; Brazelton & Nugent, 1995; Stern 2000; Sander, 2008; Nagy, 2011). Es precisamente por esto que debe estudiarse esta etapa del desarrollo en donde los profesionales de la salud mental debemos estar alertas a las necesidades de apoyo del ambiente, especialmente el social y el parental (Narvaez, Pankseep, Schore, Gleason, 2013).

2.8 La relación temprana madre/hijo: Aportaciones de la neurociencia

Los infantes son seres sociales completamente dependientes de los padres para su supervivencia (Bowlby, 1969). Además, las señales que emiten deben ser emocionalmente significativas para los padres porque comunican estados fisiológicos y necesidades de manera no verbal, sobre todo a través de la expresión facial y el llanto (Doi, Shinohara, 2012). Lorenz, (1943, 1971) mostró que las caras de los bebés son estímulos sociales sobresalientes y acuñó el término de *Kindchenschema* o esquema del infante, mismo que consiste en características principales que se encuentran en las caras de los recién nacidos, incluyendo ojos grandes, frente alargada, cachetes redondos y nariz y boca pequeñas. Este esquema facilita el cuidado parental promoviendo respuestas conductuales positivas en los humanos (Berry & McArthur, 1985; Glocker,

et al. 2009) así como promoviendo la activación de áreas cerebrales relacionadas con el sistema de recompensas como la corteza medial orbitofrontal (Kringelbach et al, 2008). Además, el esquema del infante ayuda a la madre a que sea capaz de interpretar correctamente las señales emitidas por el bebé y a dar una respuesta apropiada a esas señales (Proverbio, Brignone, Matarazzo, Del Zotto, Zani, 2006).

Así como el esquema del bebé evoca respuestas positivas, también recibe más atención por parte de las madres en comparación con otros estímulos. De hecho, es fundamental que las madres puedan reconocer correctamente las expresiones faciales de sus hijos para conocer sus estados emocionales y responder a sus necesidades adecuadamente (Tronick, et al., 1978; Noll, Mayes, Rutherford, 2012), un componente crucial en la SM.

Las técnicas neurocientíficas han probado ser muy útiles para comparar diferencias neurofisiológicas entre grupos ante expresiones faciales, específicamente los PREs.

Algunos estudios de electrofisiología han explorado los correlatos neurales del status parental en el procesamiento de caras de infantes. Por ejemplo, Lorberbaum y colaboradores (2002) mostraron un patrón característico de activación en el cerebro de las madres en respuesta al llanto de sus bebés en comparación con un sonido control. También se han encontrado componentes de PREs que se relacionan con un pronto procesamiento visual ante diversas expresiones faciales de infantes. Por ejemplo, Purhonen et al., 2001 demostraron que la respuesta auditiva hacia el llanto de bebés generó una respuesta N1 mayor en madres recientes que en mujeres control, sugiriendo

un aumento en excitación ante este estímulo en las madres comparadas con sus contrapartes.

2.9 Procesamiento de caras a nivel electrofisiológico

En los seres humanos, existe un procesamiento especializado para caras que surge en los primeros días de la vida (Bushnell, Sai, Mullin, 1989; Johnson, Dziurawiec, Ellis & Morton 1991; Metzoff & Moore, 1977) y se mejora con la experiencia a lo largo del desarrollo (Nelson, 2001). Estudios con resonancia magnética funcional muestran que las caras evocan actividad hemodinámica de lado derecho en una porción de la corteza occipitotemporal, el giro fusiforme (Haxby et al., 1994; Kanwisher, McDermott & Chun, 1997; Puce, Allison, Gore & McCarthy, 1995). Igualmente, cuando se presentan caras, cadenas de letras y números, registros electrofisiológicos intracranial han revelado actividad eléctrica negativa originada en esta porción de la corteza (Allison, McCarthy, Nobre, Puce & Belger, 1994). En estudios posteriores, el componente que se ha asociado con el procesamiento de caras es la onda N170.

La N170 se genera sobre la región temporal posterior del cerebro y en general es más prominente en el hemisferio derecho que en el izquierdo. Es un componente con una deflexión negativa que tiene su pico máximo aproximadamente a los 170 ms después del inicio de la presentación de un estímulo. En términos de latencia, la N170 es más rápida para caras y ojos que para objetos o caras invertidas. (Dawson et al., 2005; Bentin, Allison, Puce, Perez & McCarthy, 1996; Eimer, 2000; George, Evans,

Fiori, Davidoff & Renault, 1996; Shannon, Patrick, Venables, He, 2013). También es sensible a relaciones espaciales entre características de la cara (Caharel, Courtay, Bernard, Lalonde & Rebai 2005; Doi, Amamoto, Okishige, Kato & Shinohara, 2010) y en algunos estudios se ha asociado con información familiar (Caharel et al., 2005; Caharel, Fiori, Bernard, Lalonde & Rebai, 2006). Sin embargo, Doi & Shinohara (2012) realizaron un estudio en donde presentaron imágenes de caras de llanto y sonrisa a madres tanto de sus propios infantes como de desconocidos y encontraron una amplitud mayor ante caras de llanto sin importar la familiaridad, mostrando así que el componente es más sensible a caras que a información familiar.

En el caso particular de los TEA, la disminución en la atención hacia caras humanas es evidente desde los 6 hasta los 12 meses (Maestro et al., 2002; Osterling & Dawson, 1994) y las anomalías en el reconocimiento y percepción de caras ha sido observada a lo largo del ciclo vital (Hobson, 1986; Klin et al., 1999; Schultz, 2005; Wolf et al., 2008). En concordancia con lo anterior, las personas que padecen TEA exhiben patrones electrofisiológicos anormales (Jones, Carr, & Klin, 2008; Klin, Jones, Schultz, Volkmar & Cohen, 2002) e hipoactivación en áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento de caras (Schultz, 2005).

Más estudios recientes han trabajado en buscar los déficits del procesamiento de caras en el TEA explorando sus PREs. Por ejemplo, O'Connor et al. (2007) empleó un paradigma de reconocimiento de caras en adultos con síndrome de Asperger y controles típicos. Los participantes vieron caras, rasgos faciales (ojos y boca) y objetos. Los adultos con síndrome de Asperger mostraron latencias de N170 más lentas hacia

caras comparadas con controles, pero no mostraron esta diferencia hacia los objetos. En la misma línea, otros autores han apuntado a diferencias en la experiencia perceptual para caras comparada con símbolos (letras), misma que también produce un efecto en la N170. Por ejemplo, McPartland et al. (2011) exploró la N170 en participantes con TEA, reportando una sensibilidad reducida hacia caras invertidas y un procesamiento de caras retardado, revelado por una amplitud reducida e incremento de latencia, respectivamente. No obstante, los individuos con TEA mostraron respuestas cerebrales similares a las del grupo control para letras, demostrando que tienen una especialización cortical atípica para estímulos sociales pero típica para estímulos no sociales (para una revisión sobre PREs y TEA ver Jeste y Nelson, 2009).

Algunas investigaciones enfocadas en marcadores electrofisiológicos del procesamiento de caras sugieren una N170 retrasada hacia expresiones faciales y una sensibilidad disminuida ante caras invertidas en personas con TEA e incluso algunos de sus parientes más cercanos (Dawson, 2005; McPartland, 2011)

También se plantea la posibilidad de que esta respuesta electrofisiológica en amplitud y el procesamiento más lento de caras sea ser un marcador de susceptibilidad para el autismo y un factor genético importante. Similarmente, se ha sugerido que la habilidad para discriminar entre expresiones emocionales y neutrales es altamente adaptativa porque las emociones son marcadores de estados mentales y señales de intención (Schupp, Junghöfer, Weike & Hamm, 2004) por lo que se esperarían mayores amplitudes de PREs ante caras que muestran una expresión facial que ante caras neutrales u objetos. Por lo tanto, en individuos con TEA y probablemente sus

familiares, esta habilidad adaptativa de discriminación emocional, se encuentra afectada, incluso a nivel electrofisiológico como lo mostraron los estudios de Dawson, 2005 y McPartland, 2004; 2011.

Recientemente, Constantino, et al. (2017) encontraron que la atención hacia determinados rasgos faciales como ojos y boca, mismos hacia los cuales los individuos con TEA prestan menos atención, son altamente heredables. Los autores mostraron que el compromiso visual social es un endofenotipo del neurodesarrollo, no sólo para autismo sino para la población general.

2.10 Fenotipo más amplio del autismo y procesamiento de caras

Se ha reportado que padres y hermanos de individuos con TEA muestran altos niveles de un fenotipo más amplio del autismo, caracterizado por dificultades sub-clínicas en reciprocidad social, comunicación, flexibilidad comportamental (Bailey et al., 1995; Bolton, Macdonald, Pickles & Rios, 1994; Gerds & Bernier, 2011) y empatía, esta última, especialmente en padres (Sucksmith, Allison, Baron-Cohen, Chakrabarti & Hoekstra, 2013).

Estudios que han examinado la N170 en parientes de pacientes con TEA encontrando diversos resultados. Por ejemplo, Dawson y sus colegas (2005) reportaron que cuando padres de niños con autismo observaron caras de adultos con expresiones neutrales, evocaron una menor amplitud de N170 en el hemisferio derecho en comparación con sus contrapartes. Adicionalmente, los controles de este estudio mostraron una N170 más rápida para caras que para sillas, mientras que los padres de

niños autistas no muestran diferencia en la latencia de este componente para esta misma condición. Además, la N170 se evocó en ambos hemisferios en lugar de distribuirse únicamente en el hemisferio derecho, como en sujetos control. Por lo tanto, estos resultados describen evidencia electrofisiológica de una falta de especialización cortical hacia caras también en padres de pacientes autistas.

Sysoeva et al. (2018), también consideraron el fenotipo más amplio del autismo, comparando la N170 y P1 entre individuos con TEA y trastorno del lenguaje, hermanos sin la afectación, padres sin la afectación y controles sin parentesco. Encontraron una respuesta neural hacia caras (amplitud de N170) reducida en participantes con TEA en comparación con sus familiares o controles. También, encontraron una diferencia reducida en la amplitud de la N170 entre caras derechas e invertidas y caras en los grupos TEA y el de sus hermanos sin la afectación. Estos resultados sugieren un efecto de inversión (N170 mayor para caras invertidas en comparación con caras derechas) atípico para los participantes con TEA y sus hermanos comparados con controles, y no sólo para caras sino para otros objetos. En contraste con Dawson et al. (2005), Sysoeva et al. (2018) no encontró evidencia de similitudes en la N170 entre individuos con TEA y sus padres.

3. El presente estudio

El presente estudio pretende analizar un polimorfismo funcional del promotor del gen MAOA en diadas de madre/hijo con TEA. El gen MAOA se utilizará para caracterizar susceptibilidad genética y estudiar si junto con la SM influye en la

severidad del autismo del hijo. El estudio también explorará el procesamiento de caras de infantes por parte de las madres como un marcador potencial neuronal asociado con SM.

4. Justificación

El TEA posee un índice muy alto de heredabilidad (91 a 93%) en donde si bien la etiología es desconocida, no se ha atribuido el trastorno a conductas que tengan que ver con la madre o la crianza. Sin embargo, debe investigarse si el comportamiento maternal tiene que ver con la severidad del padecimiento y si puede funcionar como un factor protector para evitar el deterioro y el aumento de severidad en los pacientes con autismo.

Pocos estudios han examinado los correlatos neurales y los mecanismos que subyacen a la interacción en relación a problemas de maternaje a los que se enfrentan las personas que tienen hijos con autismo. Tampoco se ha estudiado la asociación entre determinadas variantes alélicas, correlatos neurales y elementos psicosociales, como SM, y la severidad del padecimiento. Por esta razón, fue necesario llevar a cabo una investigación para estudiar las bases genéticas y la respuesta electrofisiológica en combinación con factores psicosociales para tratar de identificar y prevenir los riesgos que pueden traer consecuencias graves en el desarrollo de los individuos con TEA y sus hermanos. También debe obtenerse información que pueda ser útil para desarrollar estrategias de intervención para las madres de pacientes con TEA basadas en los resultados de esta investigación. Aun cuando algunos experimentos se han enfocado en

el procesamiento de caras en padres de pacientes con autismo, no se ha hecho investigación acerca de los correlatos neurales del procesamiento de caras de infantes. Es crucial enfocar el estudio en el procesamiento de caras en etapa neonatal, ya que se ha estudiado que la comunicación y el compromiso afectivo de los padres en este estadio del desarrollo tienen como consecuencia un aprendizaje del lenguaje más óptimo y avances en el desarrollo de habilidades psicosociales en niños sin TEA (Threvarthen & Delafield-Butt 2013; Brazelton & Nugent, 1995; Stern, 2000; Sander, 2008; Nagy, 2011).

Adicionalmente, todas las investigaciones que se han dedicado a estudiar las bases genéticas, los correlatos neurales o los factores psicosociales de la atención a las señales de los infantes no se han llevado a cabo en México, por lo que es importante conocer estos factores en nuestra población. Los resultados serán importantes para el entendimiento de las dinámicas de interacciones sociales y fomentar su desarrollo óptimo en niño(a)s con TEA.

En esta tesis se reportarán 2 estudios dado que no todos los participantes que acudieron a las primeras 2 visitas asistieron a la tercera.

5. Primer estudio: SM y MAOA-uVNTR en la severidad del TEA

5.1 Objetivo general

Determinar si el genotipo de las madres de pacientes autistas junto con su SM se relaciona con un grado más severo del trastorno en los hijos.

5.2 Objetivos específicos

- Definir la distribución de los participantes de acuerdo a sus repeticiones de MAOA y SM.
- Determinar si las repeticiones de MAOA de las madres o los pacientes se correlacionan con el grado de severidad del TEA.
- Conocer si existen diferencias en SM entre el grupo MA y el de referencia.

5.3 Preguntas de investigación

¿Habría asociación entre las repeticiones del polimorfismo u-VNTR del gen MAOA de la madre, así como su sensibilidad con la severidad del TEA del hijo?

¿Existen diferencias en los niveles de severidad del TEA entre los MAOA-H, MAOA-L y Heterocigotos?

¿Existen diferencias en los niveles de severidad del TEA dependiendo del genotipo MAOA-H o MAOA-L de la madre?

¿Existen diferencias en los niveles de severidad del TEA dependiendo de la SM alta o baja?

¿Existen diferencias en niveles de SM dependiendo de si se tiene un hijo(a) con autismo o no?

5.4 Hipótesis

- 1) Las variables que se asociarán con mayor severidad del TEA serán que el niño exhiba 3 repeticiones del gen MAOA uVNTR y tenga una madre con 3 repeticiones u homocigota con 4 repeticiones y baja SM.
- 2) Habrá mayor nivel de severidad en los niños MAOA- L
- 3) Habrá mayor nivel de severidad en los hijos(as) de MAOA- H
- 4) Los hijos(as) de madres con baja SM tendrán niveles de severidad más altos.
- 5) Las madres del grupo MA mostrarán menor sensibilidad que las del grupo de referencia.

5.5 Método

5.6 Participantes

Se incluyó un grupo MA de 23 diadas madre/hijo(a) de pacientes con diagnóstico psiquiátrico de TEA (4 mujeres) de 3 a 6.9 años y un grupo de referencia de 24 diadas madre/hijo(a) de niños(as) sin diagnóstico de TEA emparejados por edad del niño(a) evaluados con la Escala de Responsividad Social (Constantino y Gruber, 2005; Fombonne 2012.) y una observación de 2 horas hecha por 2 psicólogas (ver abajo).

Los participantes del grupo MA se reclutaron de clínicas de autismo y asociaciones de la Ciudad de México. Los participantes del grupo de referencia fueron contactados a través de folletos informativos entregados en guarderías y preescolares. Se realizaron varias presentaciones informativas en dichas instituciones para reclutamiento de ambos grupos. Todos los participantes son mexicanos y su lengua materna es el español.

Para el análisis genético, únicamente se tomaron datos de 23 niños(as) debido a que no se pudieron obtener las muestras de saliva de los 2 restantes a tiempo. La Tabla 1 muestra datos demográficos de los 23 niños(as) con información genética y comportamental del grupo MA. Ninguno de los participantes del grupo de referencia se incluyó en el análisis genético porque no hubo hipótesis genética para ellos ya que medimos severidad del TEA.

Tabla 1. Datos demográficos de los participantes.

	Grupo MA	Grupo de Referencia	P
	Media (DE) o N(%)	Media (DE) o N(%)	
Niños(as)			
Edad (años, media, DE) Rango	5.08 (1.31) 3.1-6.9	5.08 (1) 3.4-6.7	0.98
Género (masculino)	21 (84.0)	16 (67.0)	0.17
Nivel de severidad			<0.001
Ninguno	0	24 (100)	
Leve	5 (20.0)	0	
Moderado	8 (32.0)	0	
Severo	12 (48.0)	0	
Tratamiento farmacológico	16 (64.0)	0 (0)	<0.001
Terapia de lenguaje	16 (64.0)	0 (0)	<0.001
Madres			
Edad (años, media, DE) Rango	32.9 (6.1) 20-47	35.7 (5.4) 24-45	0.09
SM (alta)	6 (24.0)	9 (37.5)	0.31
Nivel educativo	14.12 (2.88)		0.11
Preparatoria	11 (44.0)	7 (29.2)	
Licenciatura	11 (44.0)	8 (33.3)	
Posgrado	3 (12.0)	9 (37.5)	
Nivel socioeconómico			0.04
D (Bajo)*	7(28.0)	5 (20.8)	
C- (Bajo-medio)*	12 (48.0)	4 (16.7)	
C (Medio)*	3 (12.0)	7 (29.2)	
C+ (Medio-alto)*	3 (12.0)	8 (33.3)	

* Niveles tomados de AMAI (Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia), índice para nivel socioeconómico utilizado para investigación en México.

5.7 Diseño:

Se asignó a las madres en el grupo MA siempre que tuvieran un hijo(a) con diagnóstico psiquiátrico de autismo.

Variables atributivas: La asignación al grupo MA o de referencia, niveles de SM y repetidos de la MAOA.

Variable dependiente: Nivel de severidad del TEA medido con el puntaje del CARS.

5.8 Criterios de exclusión del grupo MA

- Enfermedades neurológicas o psiquiátricas.
- Historia de traumatismo craneo-encefálico.
- Impedimentos sensoriales y motores.
- Medicamentos que afecten la electrofisiología cerebral.

5.9 Criterios de exclusión para el grupo control

- Diagnóstico de trastornos del aprendizaje
- Historia familiar de TEA

5.10 Instrumentos

1) Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R)

Es una entrevista semiestructurada que se realiza a los padres o cuidadores de niños con síntomas autistas. La administra un evaluador entrenado e informa sobre la

historia y comportamiento actual del niño afectado. Esta escala se aplicará a la madre de cada participante del grupo MA.

La dimensión principal es un diagnóstico de autismo. La ADI-R se compone de reactivos relevantes a los dominios nucleares en el autismo cubriendo las siguientes subdimensiones:

- a) Impedimentos en la comunicación o el lenguaje.
- b) Impedimentos en las interacciones sociales y
- c) Comportamientos e intereses repetitivos y restringidos.

Las variables clínicas de la ADI-R se califican en una escala de cero a tres. Cero indicando respuesta normal y tres indicando el nivel más alto de severidad. Las respuestas se graban por separado para conductas actuales o conductas que, aunque no sean actuales hayan ocurrido en algún periodo de la vida. Esto porque en algunos casos la sintomatología desaparece, pero el diagnóstico debe hacerse aún cuando esto suceda, si es que las conductas de las subdimensiones ocurrieron en el pasado.

Esta medida cubre las tres subdimensiones principales que caracterizan los TEA. Por lo tanto, si el niño tiene puntuaciones altas en todas puede confirmarse el diagnóstico. Específicamente, individuos que se clasifican con un TEA deben cubrir por lo menos alguna de las siguientes características:

- a) Mostrar déficits en por lo menos una de las subdimensiones. Por ejemplo: puntaje mayor a ocho en comunicación, aunque las demás subdimensiones no tengan puntajes tan altos.

- b) Déficits moderados en por lo menos dos dominios, por ejemplo: puntajes de cuatro en puntaje social, y cuatro en comunicación verbal.
- c) Déficits mínimos en las tres subdimensiones. Por ejemplo: puntaje en social de tres, comunicación tres y conductas repetitivas tres (Conolly, Glessner, Hakonarson, 2013).

Los puntos de corte estándar para el diagnóstico son los siguientes:

Para impedimentos en la comunicación un puntaje ≥ 8 ; en interacciones sociales, un puntaje ≥ 10 ; en comportamientos e intereses repetitivos y restringidos un puntaje ≥ 3 .

2) *Childhood Autism Rating Scale* (CARS, Schopler & Reichler 1988): Es una escala diseñada para diferenciar entre niños con autismo desde el nivel leve-moderado a nivel severo de autismo. Los 15 reactivos incluyen las características centrales del concepto de Autismo Clásico de Kanner, algunas otras características que se presentan en varios casos, pero no en todos los niños que pueden considerarse con autismo y escalas adicionales para evaluar los síntomas característicos de los niños más jóvenes.

Los 15 reactivos se describen en la Tabla 2. Todos los reactivos tienen el mismo valor.

Tabla 2. Descripción de los reactivos del CARS

<i>Reactivos de la escala</i>	<i>Descripción</i>
Relación con personas	Este reactivo mide si el niño(a) muestra o no interés por el mundo social, particularmente las relaciones sociales e interacciones humanas. Considera situaciones estructuradas y no estructuradas en donde el niño(a) tiene la oportunidad de interactuar con algún miembro de su familia como un padre, hermano o par. Considera la reacción hacia el contacto físico y afectivo (abrazos, besos).
Imitación	Mide si el niño(a) utiliza a alguien o a algo como un modelo. La habilidad para imitar se ha considerado como una base importante para el desarrollo del lenguaje y varios niños(as) con impedimentos verbales tienen problemas adicionales con imitación verbal y motora. Ejemplos de imitación: Repetición de sonidos, enunciados, canciones, movimientos o juegos con juguetes.
Respuesta emocional	Evalúa como el niño(a) reacciona ante situaciones agradables o desagradables y si las emociones y sentimientos del niño son apropiadas a la situación (tipo e intensidad de la respuesta).
Uso del cuerpo	Se refiere a la coordinación y manera apropiada de moverse (facilidad, agilidad). Mide movimientos inusuales en los dedos, picarse en partes del cuerpo, agresión auto-dirigida, caminar de puntitas o dando vueltas.
Uso de los objetos	Se mide el interés del niño(a) en los juguetes u otros objetos y la manera en que los utiliza y juega con ellos; específicamente en actividades no estructuradas. La atención del evaluador debe enfocarse particularmente en el uso de juguetes que giran o cuelgan. Se debe prestar atención especial en cosas que normalmente no serían de interés de un niño(a) de la misma edad.
Adaptación al cambio	Se califican las dificultades que tiene el niño(a) en cambiar las rutinas establecidas y las complicaciones que tiene al cambiar de una actividad a otra. Estas dificultades pueden estar ligadas a comportamientos repetitivos.
Respuesta visual	Se miden los patrones inusuales de atención visual característicos de niños(as) con TEA. Se deben observar las respuestas cuando se requiere que el/ella vea determinados objetos. Incluye la calificación de comportamientos peculiares, por ejemplo, que el niño observe sus propios dedos o se quede viendo por mucho tiempo reflejos, movimientos o luces.
Respuesta auditiva	Se miden los comportamientos de escucha o respuestas inusuales hacia ciertos sonidos. Mide la reacción, o interés peculiar o especial del niño(a) hacia voces humanas u otros sonidos. También se debe considerar el miedo a sonidos particulares como aspiradoras, lavadoras, máquinas, secadores de manos, bocinas o camiones.
Respuesta y uso del gusto, olfato y tacto	Se mide la preocupación del niño por chupar, oler o frotar objetos en su cuerpo, así como mucho o poco dolor que no concuerda con el estímulo que lo provocó. Se considera si el niño(a) evita determinados olores, comida, sabores o texturas. Se observa si trata de oler objetos ordinarios o comer cosas no comestibles como madera o plastilina. Se evalúan miedos inusuales o inexplicables o su ausencia en condiciones en donde otros niños(as) los mostrarían.

Miedo y nerviosismo	Se evalúan miedos inusuales o inexplicables o su ausencia en condiciones en donde otros niños(as) los mostrarían.
Comunicación verbal	Se mide el uso de lenguaje y habla, su presencia o ausencia. Cuando el lenguaje está presente, el evaluador debe notar su peculiaridad, rareza o uso inapropiado, uso de vocabulario, estructura de los enunciados, tono, volumen, ritmo y qué tan apropiado es el contenido en diferentes situaciones.
Comunicación no verbal	Mide la comunicación del niño(a) a través del uso de expresiones faciales, posturas, gestos y movimientos corporales. Se mide la respuesta del niño a la comunicación verbal y no verbal de quienes intentan interactuar con el/ella.
Nivel de actividad	Se refiere a qué tanto el niño se mueve en situaciones restringidas o no restringidas. Se miden el letargo y la hiperactividad.
Nivel y consistencia de la actividad intelectual	Se mide el funcionamiento intelectual y habilidades esperadas en la etapa del desarrollo en la que se encuentra el niño(a). Además de su entendimiento del lenguaje, números, memoria y conceptos, el evaluador debe considerar la exploración del ambiente y la curiosidad que muestra por el funcionamiento de las cosas. Talentos especiales como Buena memoria, habilidades para la música o números deben evaluarse aquí
Impresiones generales	Esta es la calificación general de autismo, basada en la observación del evaluador. Mide el grado de autismo presentado en el niño evaluado. No es el promedio de los otros reactivos, es la impresión subjetiva del evaluador tomando en cuenta la información que observó junto con otros instrumentos como historia clínica o entrevistas con los padres.

El puntaje general del CARS se calcula sumando los puntajes de los dominios y varía de 15 a 60, en donde 15 a 29 se considera no-autismo, 30 a 37 moderadamente autista y 38 a 60 severamente autista. Para cada dominio, se permiten números decimales y dividimos las categorías de la siguiente manera para transformar las variables decimales: 1, no autista, 1.5 muy leve, 2 leve, 2.5 leve/moderado, 3 moderado, 3.5 moderado/severo y 4 severo. Cinco de los participantes en la muestra tuvieron puntajes de 20.5 y 29, por lo que fueron clasificados de acuerdo al CARS como no-autistas debido a sus mejorías en el presente. Sin embargo, los mismos participantes tuvieron doble diagnóstico de autismo hecho por un Psiquiatra y un Psicólogo a través de observaciones clínicas basadas en criterios del DSMV y la ADI-

R en donde sus puntajes superaron todos los puntos de corte en el pasado. De esta manera, reclasificamos a los participantes con autismo leve cuando obtuvieron puntajes de 20.5 a 29. Como en la escala original, clasificamos a los participantes como leves/moderados con puntajes de 10 a 37 y como severos con puntajes de 38 a 60. A cada niño(a) lo calificaron 2 veces, 2 evaluadores independientes que fueron entrenados para utilizar el instrumento.

3) Maternal Behavior for Preschoolers (MBPQS. Posada, Moreno & Richmond, 1998).

Este instrumento permite describir la conducta de cuidado y SM hacia niños en años preescolares (3 a 6 años) en contextos cotidianos. Fue diseñado por Pederson y Moran (1995a) partiendo de descripciones teóricas y empíricas que toman en cuenta el constructo de SM planteado por Ainsworth et al. (1978). El MBPQ consta de 90 reactivos evaluados por expertos en la teoría del apego y con experiencia en la interacción madre/hijo(a). Estos reactivos se basan en la descripción de un cuidador prototípicamente sensible en interacciones con su hijo(a) de 12 meses de edad en casa (Pederson et al., 1990). Estas descripciones fueron utilizadas para construir el criterio teórico con el que se evalúa la SM. La validez del instrumento se ha sustentado desde sus orígenes (e.g. Pederson et al., 1990; Pederson & Moran, 1995a) y se ha observado en diversas investigaciones que estos reactivos permiten describir el grado en que una madre reconoce las necesidades emocionales, cognitivas y de comunicación de su hijo además de ser capaz de interpretarlas y responder de manera contingente y apropiada.

Los reactivos describen un amplio rango de conductas del cuidador, como sus prácticas de crianza, actividades relacionadas con la alimentación, organización del ambiente en función de las necesidades del hijo(a) y sensibilidad a su estado de ánimo, específicamente la habilidad del cuidador para reconocer y detectar las señales del infante de manera pronta, oportuna y basada en sus necesidades (Carbonell, Plata & Alzate, 2006).

Para su calificación se deben distribuir los 90 reactivos en tres grupos: “característicos”, “no característicos” y “ni característicos ni no característicos” de acuerdo a la observación; luego, cada grupo es dividido en tres más, obteniendo una distribución de los ítems en 9 grupos. Finalmente, es necesario que, en cada uno de los grupos, haya 10 conductas maternas. Una vez que los ítems están ubicados en un grupo, se les asigna una puntuación del 1 al 9 dependiendo del grupo en el cual fue clasificado, la puntuación de 1 representa lo menos característico y 9 representa las conductas más características de la madre. La interpretación de esta prueba también tiene tres niveles:

Para el primer nivel de la sensibilidad global de la madre, las puntuaciones de los 90 reactivos de cada madre son correlacionadas con el “criterio de sensibilidad”. Este criterio está constituido por la puntuación esperada para cada uno de los 90 reactivos de acuerdo al juicio de cuatro jueces expertos en psicología del desarrollo quienes describieron a una madre prototípicamente sensible de un niño preescolar (Posada et al. 2007). Como resultado de ello y al ser una correlación, cada madre obtiene una puntuación que va de -1 a 1 que constituye su nivel de sensibilidad.

En un segundo nivel, se obtienen las puntuaciones para cada uno de los dominios de la sensibilidad descritos en la tabla 3.

Tabla 3. Dominios del *Maternal Behavior for Preschoolers* (MBPQs)

Dominio	Descripción
Contribución a interacciones armoniosas ($\alpha = 0.89$)	Se refiere a un involucramiento emocional, conductual y afectivo en las interacciones madre/hijo. Por ejemplo, los reactivos: “Participa en el juego del niño(a)”. “Participa en el juego con el niño(a)”, “La madre se comporta como parte de un equipo, sus intercambios con el niño(a) son armoniosos. “Cuando el niño(a) expresa afecto positivo, la madre se une”.
Apoyo de base segura ($\alpha = 0.89$).	Describe la seguridad que la madre da al hijo, así como al apoyo a sus exploraciones. Por ejemplo, los reactivos: “Cuando el niño(a) regresa a interactuar con la madre no es responsiva o parece preocupada por el trabajo” (calificación inversa), “Cuando el niño(a) llora o emite señales, la madre se tarda en responder y revisar qué está pasando (calificación inversa).
Supervisión ($\alpha = 0.74$).	Esta sub-escala denota la habilidad del cuidador para monitorear el recorrido del niño, anticipar situaciones problemáticas y equilibrar las tareas de supervisión y participación en las actividades del niño. Por ejemplo, el reactivo: “Parece estar al tanto del niño(a) aún cuando no se encuentra en la habitación”, “Se encuentra dos pasos adelante del niño(a) para anticipar situaciones conflictivas” o “Se mueve hacia un mejor lugar para supervisar/monitorear al niño(a) de lugar a lugar.”.
Puesta de límites ($\alpha = 0.81$).	Se refiere a la forma en que la madre establece reglas y límites para las actividades de sus hijos, si considera o no lo que su hijo desea y cómo maneja las faltas a estas reglas. Por ejemplo, el reactivo: “Es flexible y comprensiva cuando se rompen las reglas.” “Negocia con el niño(a) hasta que se alcanza una solución mutuamente satisfactoria”. “Cuando establece reglas o prohíbe una actividad al niño/a explica las razones”.

Finalmente, un tercer nivel de análisis es para comparar la puntuación de una madre en cada conducta con la puntuación esperada de cada reactivo en el criterio de sensibilidad descrito anteriormente. Como resultado se tiene la descripción de las conductas en las cuales difiere la sensibilidad de la madre respecto a lo esperado en una madre óptimamente sensible (Posada, et al., 2007).

4) *Social Responsiveness Scale*: Para descartar TEA en el grupo de referencia, se utiliza la versión en español para padres de la Social Responsiveness Scale (Constantino & Gruber, 2005), que mide la sintomatología del TEA y sus rasgos. Los padres la llenan y se utiliza para hijos(as) de 3 a 18 años. La SRS tiene 65 reactivos tipo Likert que van desde 1 (no es cierto) hasta 4 (casi siempre cierto) con 17 reactivos con puntuación inversa. Como punto de corte, consideramos ≥ 70 para hombres y ≥ 65 para mujeres, como se establece en el manual y en pruebas de detección previas (Constantino & Gruber, 2005; Fombone, Marcin, Bruno, Manero & Márquez, 2012).

5) *Screening Questionnaire*: A partir de la aplicación de este instrumento se pueden obtener diagnósticos de 9 trastornos diferentes ocurridos durante la vida o presentes, incluidos en la Clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana, DSM-IV y en la Clasificación Internacional de las Enfermedades, CIE-10, pudiendo establecerse la historia de los padecimientos y su comorbilidad. El instrumento fue diseñado para estudios epidemiológicos de diferentes culturas, con la finalidad de hacer estudios comparativos de la psicopatología, lo que permite describir los patrones de comorbilidad y evaluar la universalidad de diversos factores de riesgo, así como las consecuencias sociales de los trastornos psiquiátricos específicos. Los trastornos que evalúa brevemente son: Trastorno Bipolar, Esquizofrenia, Trastorno Obsesivo Compulsivo, Depresión, Estrés Postraumático, Trastorno de Angustia y abuso de alcohol, tabaco y drogas (recreativas y de prescripción). Este cuestionario se utilizó para identificar si existe algún rasgo de psicopatología en las madres del grupo de referencia.

5.11 Procedimiento

Se requirió la participación en 2 visitas para el grupo MA y 1 para el de referencia. En la primera visita, se reconfirmó el diagnóstico de TEA de los niños(as) a través de la ADI-R y los participantes firmaron el consentimiento informado. La siguiente visita tuvo una duración de 2 horas y media. Durante esta visita (la 1ª del grupo de referencia), las participantes firmaron una hoja de consentimiento informado y se llevó a cabo la observación de interacciones cotidianas por 2 horas en casa para el *MBPQs*; además se tomaron las muestras para el análisis genético en las diadas y se entregaron para autollenado la Ficha de Identificación y el Screening Questionnaire.

5.11.1 Genotipificación del Polimorfismo MAOA-uVNTR

Toda la genotipificación se realizó en doble ciego a las evaluaciones conductuales. 7 niños fueron homocigotos para el alelo de 3 repetidos; 2 niños fueron heterocigotos y 14 homocigotos para el alelo de 4 repetidos. Para las madres, la distribución fue la siguiente: 2 fueron homocigotos para el alelo de 3 repetidos; 10 fueron heterocigotas y 11 homocigotas para el alelo de 4 repetidos. Los ácidos nucleicos se extrajeron de los hisopos con células bucales epiteliales con el kit Puregene de Qiagen siguiendo las indicaciones del fabricante. Una vez obtenidos, se midió su calidad por espectrofotometría con el equipo Nanodrop (Thermo) y su integridad en geles de agarosa al 1%. Posteriormente, se hicieron diluciones de trabajo de los stocks a 50ng/uL.

PCR

Las muestras se genotipificaron por reacción polimerasa en cadena (PCR) usando los siguientes *primers*:

5' FAM-ACAGCCTGACCGTGGAGAAG-3'

5' GAACGGACGCTCCATTCGGA-3'

Se realizó una PCR convencional con un par de oligonucleótidos flanqueando la región de interés en el promotor del gen de MAOA que contiene a los repetidos. Para este propósito se utilizó el oligonucleótido forward marcado con el fluoróforo FAM.

La mezcla de reacción se realizó de la siguiente manera: 2uL de buffer de reacción, 1,6uL de Mg, 2,5uL de dNTPs 10uM, 0,8uL de oligonucleótido forward, 0,8uL de oligonucleótido reverse, 0,25uL de Amplitaq Gold (Abi), 50ng de DNA y agua suficiente para 20uL totales de reacción. El termociclado fue 95°C 6 min.; 94°C 15 seg., 60°C 40seg., 72°C 30seg por 30 ciclos; 72°C 10min.

Una vez terminada la reacción los productos de PCR se corrieron en geles de agarosa al 1.5% para verificar la amplificación de las muestras.

5.11.2 Análisis de fragmentos por electroforesis capilar

Los productos de PCR se corrieron en electroforesis capilar para determinar el número de fragmentos presentes en el promotor de MAOA de cada muestra de pacientes y sus madres. Esta técnica detecta los diferentes fragmentos debido a su tamaño, comparándolos contra un estándar de peso molecular conocido, con lo cual, por extrapolación, mediante los diferentes picos mostrados por el software

PeakScanner v1.0 podemos conocer el tamaño del fragmento amplificado y deducir el número de repetidos del promotor presentes en la *MAOA*.

5.11.3 Validación por secuenciación Sanger

Para la validación de los resultados, se escogieron tres muestras, una portadora de 3 repetidos, una de 4 repetidos y una de 3 y 4 repetidos. Dicha validación se realizó por secuenciación Sanger. Brevemente, mediante la secuenciación se determina el orden de las pares de bases en una secuencia específica mediante la formación de productos de diferente peso molecular amplificados por PCR. El ADN se va polimerizando utilizando dideoxinucleótidos marcados con fluoróforos que sirven como terminadores de la reacción, resuelta en una electroforesis capilar que es visualizada en forma de picos de diferentes colores que corresponden a las cuatro bases de ADN, en un gráfico llamado electroferograma.

5.12 Análisis de datos

El análisis estadístico de datos descriptivos se llevó a cabo en IBM SPSS versión 22, mientras que la regresión logística ordinal se realizó en Stata 11.2. Las variables demográficas se compararon entre grupos con pruebas T o Chi-cuadrada según se requiriera. Se calcularon correlaciones Spearman bivariadas para examinar las asociaciones entre repeticiones de *MAOA*, el nivel de SM y el nivel de severidad del TEA. Los repetidos de *MAOA* se designaron de la siguiente manera: 3 repetidos = *MAOA L*, 4 repetidos = *MAOA H* y un alelo de 3 y uno de 4 repetidos= Heterocigoto.

Los niveles de severidad para la calificación general de TEA se clasificaron como ninguno, leve, moderado y severo. Para explorar si la SM predecía la severidad del TEA, se corrió un análisis de regresión logística ordinal. Se eligió este análisis porque la variable resultante es ordinal y con distancias desiguales entre las categorías. El modelo fue ajustado por las variables demográficas de la madre que pudieran ser relevantes para la severidad del autismo: Edad de la madre, educación y nivel socioeconómico. Después de ajustar el modelo, se calcularon las probabilidades ajustadas en la muestra para cada categoría resultante. Se calculó una pseudo R-cuadrada porque no hay un equivalente directo de R-cuadrada (en regresión logística ordinal) para modelos no lineales.

Para obtener el nivel de SM, y después del procedimiento de distribución forzada descrito en el método, se realizaron correlaciones Spearman de cada uno de los reactivos de la escala, para comparar a las madres que se grabaron con la madre idealmente sensible. Las madres con correlaciones de .5 o más se clasificaron como altamente sensibles, mientras que las madres con correlaciones de menos de .5 se clasificaron como bajamente sensibles basándonos en estudios previos (Pederson & Moran, 1995; Pederson et al., 1990; Posada, Kaloustian, Richmond, Moreno, 2007; Posada, Moreno, Richmond, 1998.). La medición de la sm se explica anteriormente en Las edades de los niños se transformaron de la siguiente manera:

3 a 4 = 1, 4.1 a 5 = 2, 5.1 a 6 = 3 y 6.1 a 6.9 =4.

Para examinar si la severidad del autismo se modulaba dependiendo de los repetidos de MAOA se condujo la prueba Kruskal Wallis para comparar los grupos de repetidos homocigotos, 4 repetidos homocigotos y 3 y 4 repetidos heterocigotos.

5.13. Resultados

5.14 Datos clínicos y demográficos

Los grupos de niños(as) fueron emparejados por edad y género. Las pruebas *t* mostraron que no hubo diferencias en edad entre el grupo MA y de referencia, ni para niños(as) ni para sus madres. Igualmente, no hubo diferencias entre la proporción de niños y niñas entre grupo. Tampoco hubo diferencias en la proporción de madres alta o bajamente sensibles entre grupos (MA: 76 vs. 24%, Referencia: 62.5 vs. 37.5% $p = 0.4$), sin embargo, el grupo MA mostró un nivel socioeconómico más bajo, $p = 0.04$. Las correlaciones positivas entre edad y dominios del CARS mostraron asociaciones con: Relación con personas, Imitación y Comunicación verbal (Tabla 4).

Tabla 4. Correlaciones entre edad del niño(a) y dominios del CARS.

CARS Domain in the clinical group (n=23)	Children's age
Relación con personas	-0.51*
Imitación	-0.49**
Respuesta emocional	-0.19
Uso del cuerpo	-0.02
Uso de los objetos	-0.35
Adaptación al cambio	-0.18
Respuesta visual	-0.23
Respuesta auditiva	-0.32
Respuesta y uso del gusto, olfato y tacto	-0.03
Miedo y nerviosismo	-0.21
Comunicación verbal	-0.60**
Comunicación no verbal	-0.42
Nivel de actividad	-0.47
Respuesta intelectual	-0.34

*p<0.05, **p<0.01

5.15 Polimorfismo MAOA-uVNTR

De los posibles repetidos de MAOA-uVNTR, 30.4% de los niños(as) con TEA tuvieron 3 repetidos, 60.9 % tuvieron 4 y 2 de las mujeres (8.7% de la muestra total) fueron heterocigotas para 3 y 4 repetidos. Ningún participante de la muestra tuvo 3.5 o 5 repetidos. Las frecuencias alélicas de las madres fueron diferentes a las de sus hijos(as). 8.7% tuvo 3 repetidos, 47.8% tuvo 4 repetidos y 43.5% fueron heterocigotas para 3 y 4 repetidos. Nadie tuvo 3.5 o 5 repetidos.

5.16 Asociaciones entre repetidos de MAOA y SM con severidad del TEA.

Se calcularon correlaciones Spearman para investigar las asociaciones entre todas las variables que se midieron y la severidad del TEA. Para la hipótesis 1, se propuso que los niños(as) con 3 repetidos de *MAOA* tendrían TEA de mayor severidad. La hipótesis fue rechazada. La correlación Spearman no mostró una asociación significativa entre los repetidos de *MAOA* de los niños(as) la severidad del TEA. ($R_s = -.063$, $p = .774$). Tampoco se encontró asociación entre los repetidos de *MAOA* de las madres y la severidad del TEA ($R_s = -.165$, $p = .453$).

5.17 Modulación de la severidad del TEA por repetidos de MAOA del niño(a)

Para la segunda hipótesis, se propuso que si los niños poseen 3 repetidos de *MAOA* la severidad del TEA sería mayor. La hipótesis no fue aceptada. Un análisis de Kruskal Wallis mostró que los repetidos de *MAOA* de los niños(as) no modularon la severidad del autismo ($\chi^2(1) = .111$, $p = .945$).

5.18 Modulación de la severidad del TEA por repetidos de MAOA de la madre

La tercera hipótesis, que proponía que se modularía la severidad del TEA dependiendo de los repetidos de la madre fue rechazada. Un análisis de Kruskal Wallis reveló que la severidad del TEA no se moduló dependiendo de los repetidos de la madre ($\chi^2(1) = .599$, $p = .741$). En cambio, la cuarta hipótesis fue confirmada con un análisis de U Mann Whitney que reveló que el nivel de severidad del TEA es diferente dependiendo de la SM alta ($M_d = 2$) o Baja ($M_d = 3$) $z = (-2.472$, $p = .035$). Adicionalmente, la severidad de Relación con personas difirió dependiendo de la Alta ($M_d = 2$) o Baja ($M_d = 3$) SM $z = (-2.472$, $p = .013$). Finalmente, la comunicación no

verbal fue también modulada por la SM Alta (Md = 1.75) y Baja (Md =3) $z = (-3.189, p = .001)$.

5.19 La SM juega un rol en la severidad del TEA

El análisis de regression logística ordinal mostró una reducción en la probabilidad de tener un nivel de severidad alto cuando la SM era alta en lugar de baja. Aún después de ajustar el modelo por las variables demográficas de la madre, los niños(as) con madres altamente sensibles fueron 4 veces menos propensos a presentar alta severidad del TEA (razón de momios (OR) =0.25, $p=0.05$), comparado con la combinación de las otras tres categorías (ninguno, leve, moderado). La figura 1 muestra la distribución de las probabilidades individuales ajustadas para cada categoría resultante (ASD severity) por nivel de SM.

La probabilidad ajustada mediana de la categoría de severidad aumentó en el grupo de baja SM (27%) comparada con el grupo de alta SM (8%). Estos modelos ajustados explican aproximadamente el 15% de la variabilidad en el resultado (pseudo R^2 mostrada en la tabla 5).

Figura 1. Distribución de probabilidades individuales ajustadas para cada categoría resultante (severidad del TEA) por nivel de SM.

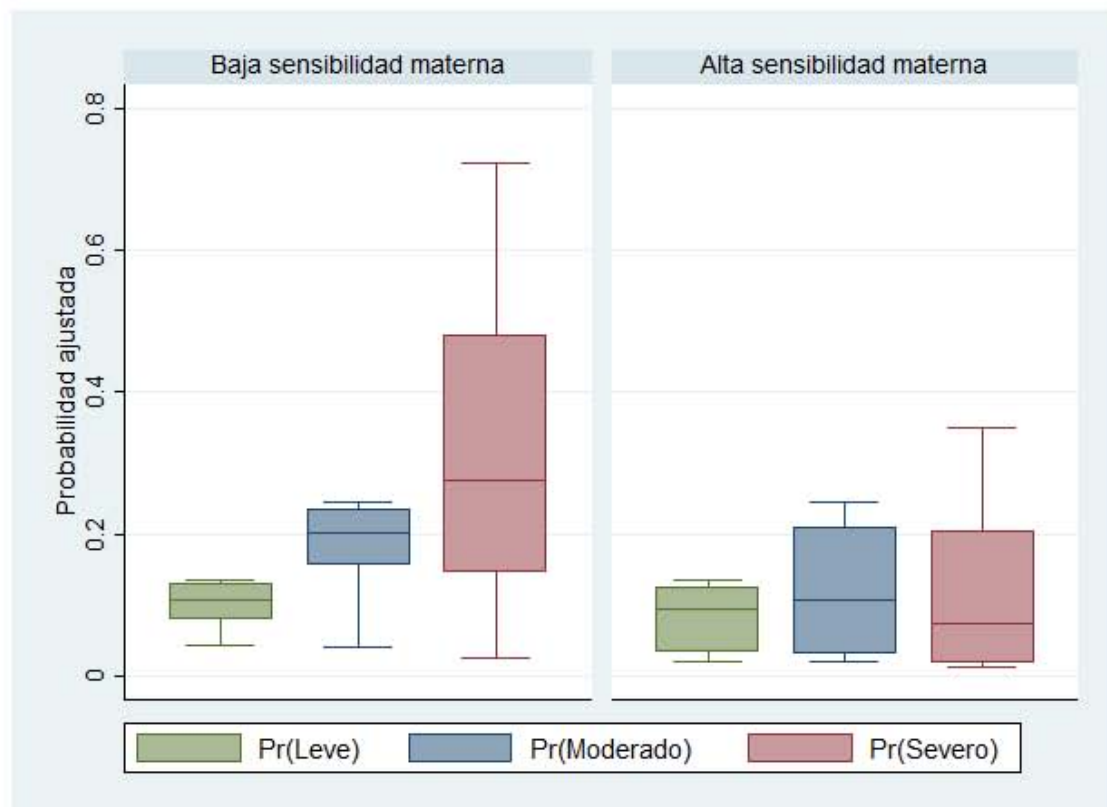


Table 5. Asociación entre SM y severidad del TEA y subdominios.

	Modelo de regression ordinal (n=49)				Pseudo R ²
	OR	P	95%CI for OR		
Severidad del TEA	0.25	0.05	0.07	0.99	0.15
Comunicación no verbal	0.22	0.03	0.06	0.87	0.15
Respuesta emocional	0.29	0.07	0.07	1.12	0.13
Relación con personas	0.28	0.06	0.08	1.05	0.12
Imitación	0.28	0.08	0.07	1.19	0.16
Uso del cuerpo	0.29	0.11	0.06	1.33	0.12
Uso de los objetos	0.35	0.14	0.09	1.38	0.14
Adaptación al cambio	0.82	0.81	0.17	4.05	0.08
Respuesta visual	0.27	0.08	0.06	1.15	0.16
Respuesta auditiva	0.57	0.41	0.15	2.14	0.14
Respuesta de gusto, olfato y tacto	1.03	0.97	0.23	4.60	0.14
Miedo y nerviosismo	0.16	0.06	0.25	1.06	0.16
Comunicación verbal	0.35	0.15	0.08	1.48	0.15
Nivel de actividad	0.34	0.24	0.06	2.04	0.17

Para los dominios específicos, la comunicación no verbal fue influida significativamente por la SM (OR=0.22, $p=0.03$). Esto también significa que los niños(as) con madres altamente sensibles fueron 4 veces menos propensos a presentar el nivel más alto de severidad en este subdominio. Relación con personas, Miedo y Nerviosismo y Respuesta Emocional mostraron una tendencia para el mismo efecto (OR= 0.28, $p=0.06$, OR=0.17, $p=0.07$, y OR=0.29, $p=0.07$, respectivamente). Los resultados de la severidad de cada dominio se encuentran en la Tabla 5.

La edad del niño(a) en el grupo clínico estuvo inversamente correlacionada con la severidad del TEA ($r=-0.40$, $p=0.05$). También se encontraron correlaciones inversas significativas entre edad del niño(a) y los subdominios de Relación con

Personas ($r = -0.43$, $p = 0.04$), Imitación ($r = -0.56$, $p = 0.006$) y Comunicación Verbal ($r = -0.54$, $p = 0.008$).

6. Segundo estudio: Componente N170 en madres de pacientes con TEA

6.1 Objetivo general

Investigar la respuesta electrofisiológica del procesamiento de caras de infantes en las madres de niños(as) con TEA a través de la técnica de Potenciales Relacionados a Eventos (PREs) y explorar si esta se asocia con el trastorno o con SM.

6.2 Objetivo específico

Comparar el componente N170 (amplitud, latencia y lateralización) entre el grupo MA y el grupo de referencia ante la presentación de caras de infantes.

Explorar el componente N170 (amplitud, latencia y lateralización) entre madres con alta y baja SM.

6.3 Preguntas de investigación

- 1) ¿Es el procesamiento de rostros infantiles (N170*) distinto entre madres de niños con autismo en comparación con madres de niños sin autismo?
- 2) ¿Participa la SM como un factor modulador de este procesamiento?

*Amplitud, latencia y lateralización inter-hemisférica

6.4 Hipótesis

- 1) La amplitud de N170 será menor en madres de niños con autismo en comparación con madres de niños sin autismo.

- 2) La amplitud de N170 ante la presentación de caras de infantes en el hemisferio derecho será menor en el grupo MA comparado con el de referencia.
- 3) La latencia será menor ante la presentación de caras de infantes en el grupo de referencia comparado con el grupo MA.

6.5 Método

6.6 Participantes

Se incluyó un subgrupo del estudio 1 de 20 diadas madre/hijo(a) para cada grupo (MA y referencia). La Tabla 6 muestra datos demográficos de los 40 participantes.

Tabla 6. Datos demográficos de los participantes, estudios PREs

	Grupo MA		Grupo de referencia		p
	Media (DE) o N(%)	Rango	Media (DE) o N(%)	Rango	
Niños(as)					
Edad (años)	5 (1.3)	3.1 – 6.9	5.1 (1.1)	3.4 – 6.9	0.77*
Género (masculino)	19(95)	---	13 (65)	---	0.02*
Puntaje SRS	112 (19.3)	69-135	40.4 (11.9)	11-55	0.03*
Madres					
Edad (años)	32.7 (5.2)	25-47	35.5 (5.4)	26-45	0.09*
Puntaje SM	0.07 (0.42)	-0.62 – 0.68	0.23 (0.48)	-0.66 – 0.77	0.31*
Nivel educativo (años)	14.8 (2.57)	9-18	17 (3.8)	9-22	0.04*
Nivel socioeconómico	C-***	1-6	C+*	1-4	0.007**
Lateralidad mano	20 (50%)		19 (45%)		0.31**
Rasgos de depresión	12 (45%)		4 (15%)		.09**
Rasgos de ansiedad	8 (40%)		3 (15%)		.08**

* Niveles tomados de AMAI (Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia), índice para nivel socioeconómico utilizado para investigación en México.

6.7 Diseño

Se asignó a las madres en el grupo MA siempre que tuvieran un hijo(a) con diagnóstico psiquiátrico de autismo.

Variables atributivas: La asignación al grupo MA o de referencia y niveles de SM.

Variable dependiente: Amplitudes y latencias de la onda N170.

6.8 Procedimiento

Durante la 3ra visita, las participantes de ambos grupos asistieron al registro electroencefalográfico en donde realizaron la tarea de reconocimiento de expresiones faciales de infantes en las instalaciones del Departamento de Neuropsicología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

6.9 Paradigma experimental

La tarea se diseñó utilizando el software STIM2 (Neuroscan Inc.). Como estímulos, se utilizaron imágenes digitales de rostros de infantes a blanco y negro obtenidas de una base de datos de un estudio que se está llevando a cabo en Baylor College of Medicine (Strathearn & Mayes, 2010). Los infantes que aparecieron en las imágenes nacieron en Estados Unidos de América, sin embargo, tenían ascendencia hispánica. Ochenta mexicanos de 20 a 40 años (20 madres, 20 no-madres, 20 padres y 20 no-padres) calificaron las imágenes en cuanto a emoción (llanto, sonrisa, neutral) y etnicidad (si eran mexicanos o no). Únicamente se incluyeron los estímulos calificados como mexicanos y cuya expresión facial coincidía con la emoción blanco.

Todos los estímulos se estandarizaron en cuanto a tamaño (20 x 20 cm), color gris de fondo y luminancia. Los participantes vieron las imágenes a una distancia de 70 cm (aproximadamente 16° del ángulo visual) en un cubículo con sonido atenuado y baja iluminación ambiental. Se presentaron de forma pseudo-aleatoria 50 muestras de cada expresión facial (llanto, sonrisa y neutral), 50 caras neutrals invertidas, 50 sillas derechas, 50 sillas invertidas y 50 estímulos blanco (caras pixeleadas revueltas). Al principio de cada ensayo se presentó una pantalla en blanco y una cruz fija por 500 ms. Después, aparecieron en la pantalla los estímulos aleatoriamente, durante 1000 ms. Se les instruyó a los participantes que oprimieran el botón izquierdo de una caja de respuesta con su mano dominante siempre que apareciera una cara revuelta (pixeleada). Estos estímulos permitieron asegurar que los participantes estuvieran atentos al estímulo, pero se descartaron de análisis posteriores. El promedio de porcentaje de respuestas correctas en el grupo MA fue de 99.2% y en el grupo de referencia de 99.6%. No hubo diferencias entre el promedio de respuestas correctas en el grupo MA y el de referencia ($t_{(1,38)}=-1.23, p=0.23$).

6.10 Electroencefalograma y PRE

El EEG se registró continuamente con 64 electrodos ligados a una gorra elástica (Easy-cap) con un amplificador SynAmps amplifier y utilizando el software Curry 7 (Neuroscan Inc.). El electrodo Cz se tomó como referencia y los datos fueron re-referenciados fuera de línea al promedio de todos los electrodos. Los movimientos oculares se registraron con dos electrodos colocados en el canto externo y sub-orbital

del ojo derecho, respectivamente. El EEG se registró a una tasa de muestreo de 500 Hz y un ancho de banda de 0.1 - 1000Hz. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 10 k Ω . Se aplicó un filtro fuera de línea (0.5-40 Hz) y se obtuvieron épocas de EEG que incluyeron 200 ms previos y 500 ms posteriores al inicio del estímulo.

Se eliminaron los segmentos con $\pm 100 \mu\text{V}$ y aquellos con parpadeos y movimientos oculares utilizando el detector de artefactos del Curry 7. Los segmentos incluyendo señales ruidosas en más de 20 canales se excluyeron también. Ninguna de las participantes fue excluida del análisis, debido a que exhibieron suficientes ensayos buenos. El análisis de varianza de medidas repetidas ANOVA no arrojó diferencias en el número de épocas entre grupos ($F(1,38)=1.35, p=0.25$). Después de realizar una inspección visual adicional, las épocas se promediaron para cada tipo de estímulo (llanto, sonrisa, neutral e invertido). Las épocas promediadas se corrigieron respecto a línea base (100 ms previos) y tendencia lineal.

Se identificaron regiones de interés (RI) a priori basadas en investigaciones previas (Dawson et al., 2005; McPartland et al., 2004, 2011; Noll, Mayes & Rutherford; 2012; Zhao et al., 2015) y amplitudes máximas observadas en la N170 (ventana de tiempo de 90-180 ms) en un gran promedio del PRE que incluyera todas las expresiones faciales de los participantes (Figura 2). Estas RI incluyeron los canales P3, P5, P7, PO3, PO7 y O1 para el hemisferio izquierdo, y P4, P6, P8, PO4, PO8, y O2 para el hemisferio derecho. Los PRE de cada participante fueron inspeccionados visualmente para confirmar que la N170 fuera captada en cada electrodo antes de

comenzar el análisis. Finalmente, las amplitudes pico y latencias fueron promediadas en cada RI por tipo de estímulo en cada participante y en cada hemisferio. Como los grandes promedios mostraron la presencia de una P2 (180-300 ms ventana de tiempo, Figura 2), también analizamos este PRE.

6.11 Análisis estadístico

Las variables demográficas se compararon entre grupos a través de una prueba t o Chi-cuadrada según se requiriera. Las amplitudes de N170 y P2 se analizaron separadamente a través de un análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA-MR) con dos factores intra-sujeto: condición (4 niveles: neutral/llanto/sonrisa/invertida) y hemisferio (2 niveles: izquierdo/derecho). El factor inter-sujeto fue grupo (2 niveles: clínico/referencia). Para observar el efecto de la SM sobre el PRE, se corrió una ANOVA-MR adicional con los mismos factores intra-sujeto, pero esta vez dividiendo la muestra por grupo y SM (2 niveles: baja SM y alta SM). Se utilizó la prueba Bonferroni para comparación *post hoc* en todas las ANOVA-MR, y la corrección Greenhouse-Geisser se utilizó siempre que se violara el supuesto de esfericidad. Se estableció el nivel de significancia con $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS (IBM Inc.). Los análisis de PREs no fueron hechos con doble ciego, sin embargo, los datos se analizaron de manera serial sin clasificar a los participantes por grupo a priori. De esta manera, el orden para analizar a los participantes fue aleatorio. Adicionalmente, la selección de ventanas para las épocas se estableció automáticamente a través del software CURRY

7, la detección de artefactos también fue preprogramada y no hubo inspección visual que pudiera sesgar la selección de ventanas.

RESULTADOS

6.13 Datos clínicos y demográficos

Para la edad de la madre, la prueba *t* para muestras independientes mostró que no había diferencias entre el grupo MA y de referencia ($t_{(1,38)}=1.67, p=0.103, d=0.94$). Además, no hubo diferencias en la proporción de madres con sensibilidad alta y baja entre los grupos MA y de referencia (MA: 80 vs. 20%, Referencia: 60 vs. 40%, $\chi^2=1.91, gl=1, p=0.17$). Comparaciones posteriores entre grupos no mostraron diferencias significativas en el número de hijos(as) infantiles (sólo 3 madres del grupo de referencia tenían hijos(as) infantiles $\chi^2=3.24, gl=1, p=0.07$), edades de los hijos(as) adicionales (Media grupo MA = 4.24, DE= 4.40, Media grupo de referencia= 2.81, DE = 3.49, $t_{(1,38)}=-1.14, p=0.26, d=0.36$) o número de hijos(as) (Media grupo MA= 1.7, SD= 0.73, Media grupo de referencia= 1.8, SD= 0.61, $\chi^2=1.6, gl=2, p=0.45$). Finalmente, encontramos diferencia en la proporción de las categorías de nivel socioeconómico entre el grupo MA y de referencia ($\chi^2=14.22, gl=4, p=0.007$) y en años de educación ($t_{(1,38)}=2.14, p=0.04, d= 0.68$): el grupo de referencia tenía más años de educación que el grupo MA y el grupo de referencia pertenecía a un nivel socioeconómico mayor que el grupo MA. También encontramos diferencias significativas en el género de los niños(as) ($t_{(1,38)}=2.49, p=0.02, d= 0.79$). Dadas estas diferencias entre grupos, incluimos nivel socioeconómico, años de educación y género de los niños(as) en los análisis de medidas repetidas como covariables. Sin embargo, no tuvieron un efecto significativo principal ($F(1,33)=0.8, p=0.38, \eta^2=$

0.08; $F(1,33)=3.08$, $p=0.09$, $\eta^2=0.08$; and $F(1,33)=0.007$, $p=0.93$, $\eta^2=0.001$, respectivamente), por lo que fueron eliminados de los análisis finales.

6.14 PRE

6.14.1 Lateralización de N170 hacia la derecha para expresiones emocionales y neutrales de infantes en el grupo MA.

La Figura 2 ilustra la N170 para cada grupo en la RI izquierda y derecha, y la Tabla 7 muestra las amplitudes promedio para ambos grupos y RI en cada condición. Se encontró una interacción significativa de grupo por hemisferio por condición ($F_{(1,38)}=5.62$, $p=0.004$). Comparaciones *post hoc* revelaron que el grupo MA exhibió mayores amplitudes en el hemisferio derecho para las siguientes condiciones: llanto (diferencia de medias (DM)=1.3, $p=0.035$), sonrisa (DM=1.42, $p=0.02$), y neutral (DM=1.13, $p=0.042$), pero no para invertidas (DM= 0.64, $p=0.36$). En contraste, el grupo de referencia no mostró diferencias significativas entre hemisferios para ninguna condición (llanto DM=0.22, $p=0.72$; sonrisa DM=0.26, $p=0.66$; neutral DM=0.24, $p=0.65$; invertidas DM=0.72, $p=0.3$). El efecto principal de grupo no fue significativo ($F_{(1,38)}=1.17$, $p=0.73$), tampoco el de condición por grupo ($F_{(1,38)}=1.73$, $p=0.19$). Para ambos grupos, hubo amplitudes mayores de N170 para caras invertidas en comparación con las otras tres condiciones (llanto DM=-2.84, $p<0.001$; sonrisa DM=-3.05, $p<0.001$; neutral DM=-3.26, $p<0.001$).

Figura 2. Regiones de interés (RI) para estimación y análisis de PRE. Se observaron la N170 y P2. Los puntos blancos indican los canales seleccionados en cada RI.

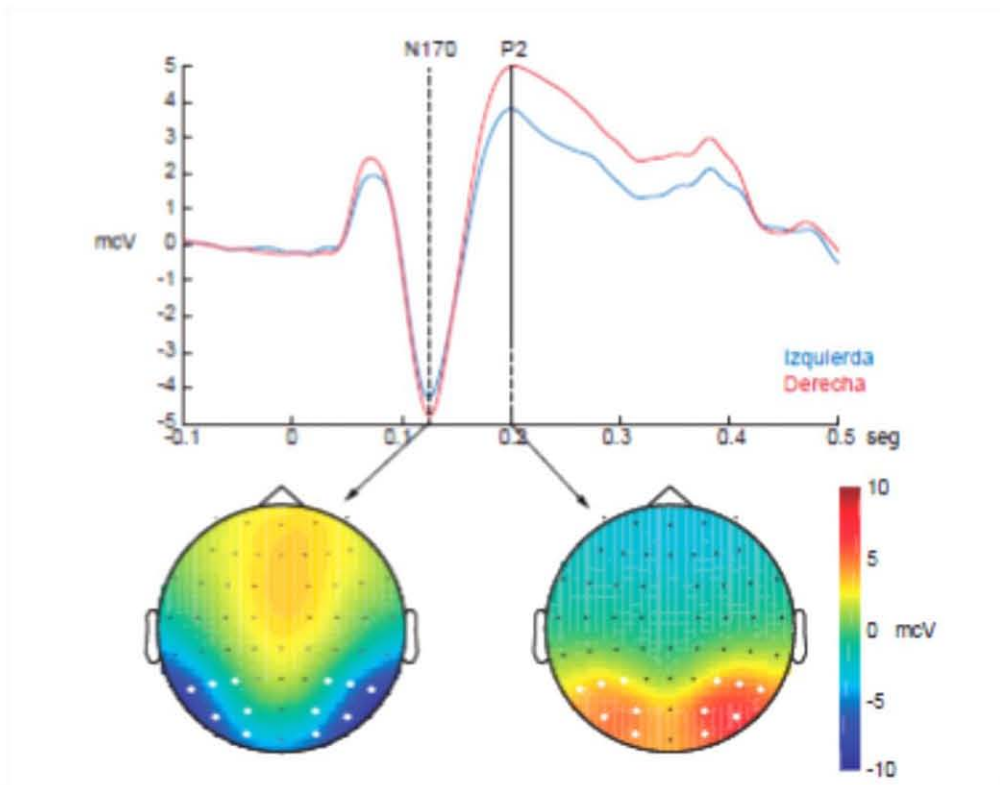


Figura 3. Media de la amplitud de los picos (μV) de N170 en cada grupo para A) Sonrisa, B) Llanto, C) Neutral, y D) Caras Invertidas. $*p < 0.05$.

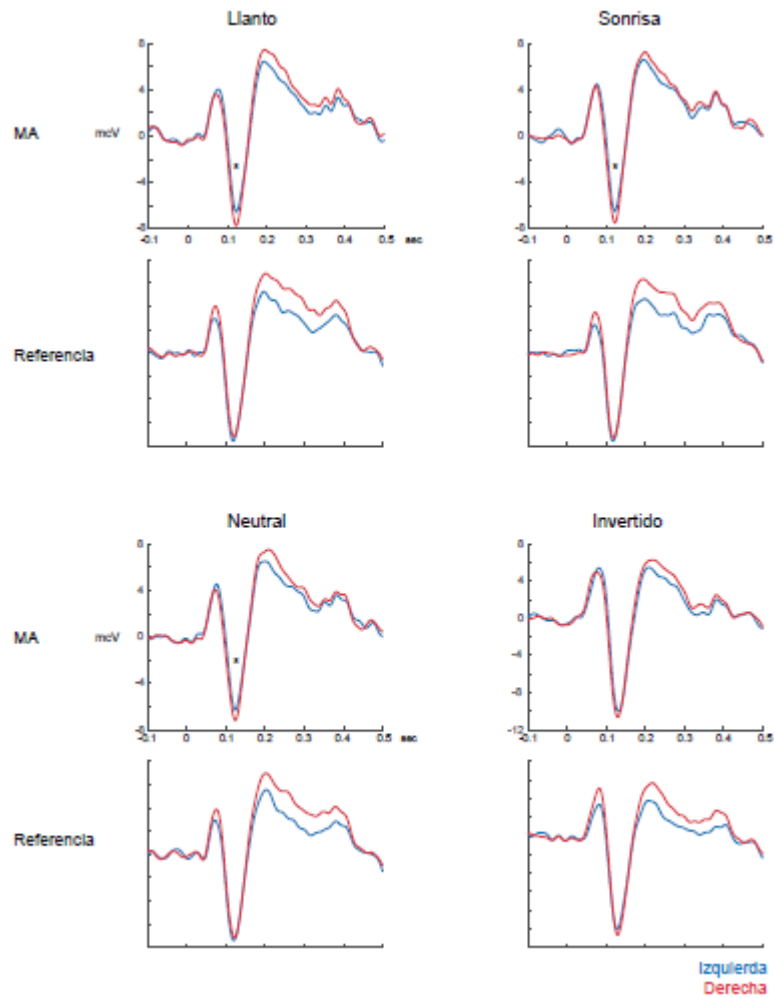


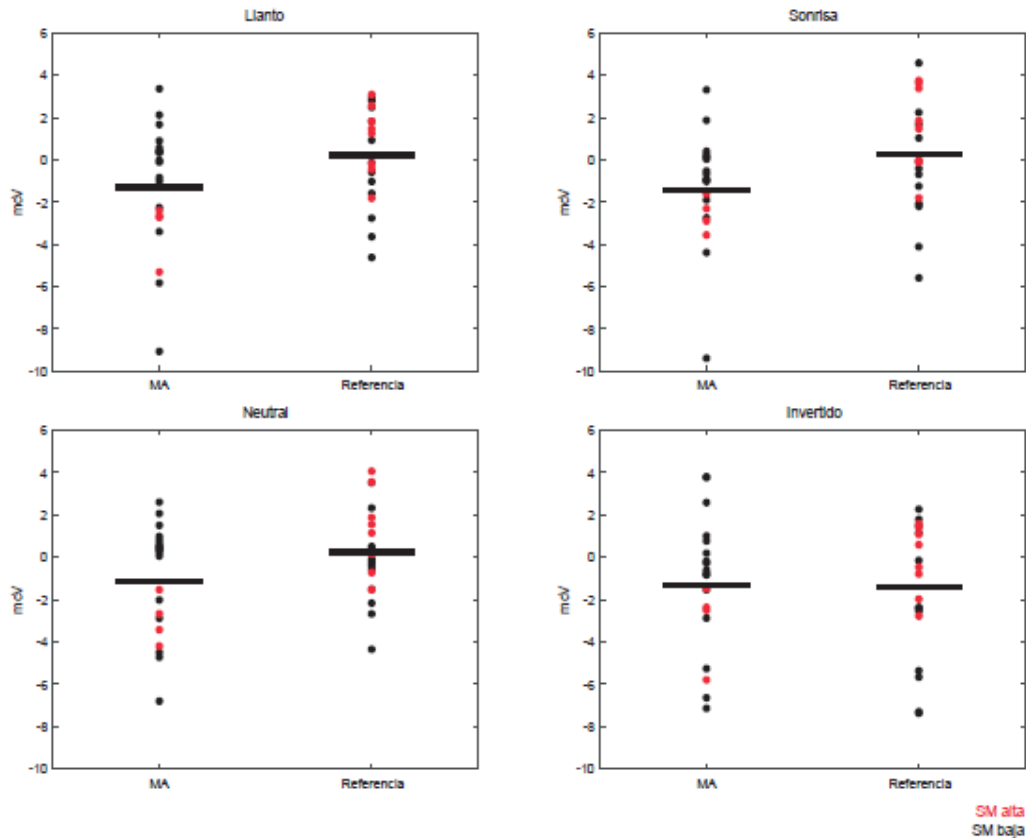
Tabla 7. Amplitudes promedio de N170 y P2 para ambos grupos

Condición	N170						P2					
	MA Media (DE)			Referencia Media (SD)			MA Media (DE)			Referencia Media (DE)		
	Izq	Der	p	Izq	Der	p	Izq	Der	p	Izq	Der	p
Llanto	-7.6 (6.7)	-8.9 (7.2)	0.035	-9.2 (4.5)	-9.0 (5.1)	0.72	7.8 (3.7)	8.9 (3.7)	<0.001	6.4 (2.7)	8.3 (3.5)	0.002
Sonrisa	-7.2 (6.7)	-8.6 (6.9)	0.02	-9.2 (4.6)	-8.9 (5.1)	0.66	7.5 (3.6)	8.0 (3.7)	<0.001	5.9 (2.8)	7.7 (4.0)	<0.001
Neutral	-7.2 (6.8)	- 11.4 (7.4)	0.04	-8.8 (4.6)	-8.6 (4.9)	0.65	8.1 (4.0)	9.3 (4.4)	0.02	6.6 (2.4)	8.1 (3.5)	0.62
Invertidos	- 11.4 (7.8)	- 12.0 (8.5)	0.36	- 11.0 (4.0)	- 11.7 (5.1)	0.30	7.3 (3.7)	8.5 (4.3)	0.01	5.0 (3.1)	7.1 (3.0)	0.04

6.14.2 Lateralización derecha de N170 específica de SM alta en el grupo MA

Cuando se consideró la SM, encontramos una interacción entre este factor, grupo y hemisferio ($F(1,1)=4.77$, $p=0.036$, $\eta^2=0.12$). Comparaciones *post hoc* mostraron que el grupo MA con alta SM exhibió mayores amplitudes en el hemisferio derecho en comparación con el izquierdo ($MD=-2.97$, $p=0.02$). Contrario a esto, el grupo MA con baja SM no exhibió diferencias entre hemisferios para ninguna condición ($MD=-0.87$, $p=0.16$; Figura 4). La SM no mostró un efecto significativo sobre distribución hemisférica en el grupo de referencia para alta ($MD=-0.88$, $p=0.22$) o baja SM ($MD=-0.89$, $p=0.31$; Figura 4).

Figura 4. Media de la Amplitud de los picos (μV) de la N170 diferencial (derecho-izquierdo) en el grupo de referencia ($N=20$) y MA ($N=20$) para rostros de llanto, sonrisa, neutral e invertidos. Las madres con alta SM están marcadas en los puntos rojos * $p<0.05$.



6.14.3 Latencias de N170 no son diferentes entre grupos.

La Tabla 8 muestra las latencias promedio para ambos grupos y RI en cada condición. No hubo diferencias en las latencias de N170 entre grupos ($F_{(1,38)}=0.161$, $p=0.7$, $\eta^2= 0.004$) o hemisferios ($F_{(1,38)}=0.93$, $p=0.34$, $\eta^2= 0.02$). Las caras de llanto, sonrisa y neutrales evocaron latencias más cortas de N170 en ambos grupos comparadas con las caras invertidas ($F_{(1,3)}=36.21$, $p<0.001$, $\eta^2= 0.49$) ; llanto $DM=31.9$, $p<0.001$; sonrisa $DM=33.55$, $p<0.001$; neutral $DM=32.83$, $p<0.001$).

Tabla 8. Latencia de N170 y P2 en ambos grupos

Condición	N170						P2					
	MA Media (DE)		p	Referencia Media (DE)		p	MA Media (DE)		p	Referencia Media (DE)		p
	lzq	Der		lzq	Der		lzq	Der		lzq	Der	
Llanto	156.38 (34.0)	154.56 (35.75)	0.92	147.96 (36.56)	151.68 (36.80)	0.47	204.43 (22.55)	202.38 (26.67)	0.91	213.12 (35.65)	215.13 (39.34)	0.26
Sonrisa	153.80 (32.65)	158.02 (32.24)	0.34	152.60 (34.87)	151.0 (37.41)	0.69	206.3 (32.18)	207.98 (32.67)	0.77	213.02 (34.12)	215.83 (33.58)	0.18
Neutral	154.94 (30.48)	160.86 (9.55)	0.42	149.36 (35.75)	146.60 (9.40)	0.75	208.43 (35.34)	211.27 (35.13)	0.64	212.03 (37.14)	220.63 (29.29)	0.13
Invertidos	112.08 (29.13)	125.66 (36.80)	0.06	118.74 (34.91)	121.56 (38.01)	0.71	226.92 (46.08)	228.03 (36.92)	0.22	218.87 (39.33)	221.57 (36.42)	0.43

6.14.4 P2 aumentada y lateralizada a la derecha para expresiones emocionales

Se consideró la amplitud de N170 (promediada entre condiciones y hemisferios) en todos los análisis de P2 como covariable. Sin embargo, no tuvo efectos significativos principales para amplitud ($F(1,1)=0.53$, $p=0.47$, $\eta^2=.01$) o latencia ($F(1,1)=3.65$, $p=0.06$, $\eta^2=0.09$), por lo tanto fueron eliminados de análisis posteriores.

La P2 mostró un efecto principal de condición ($F_{(1,38)}=6.13$, $p=0.002$, $\eta^2=0.34$). Comparaciones *post hoc* revelaron amplitudes incrementadas para caras de llanto y neutrales comparadas con invertidas ($DM=0.88$, $p=0.04$ y $DM=1.04$, $p=0.01$, respectivamente). Como hubo una tendencia para la interacción de hemisferio por condición ($F_{(1,38)}=2.82$, $p=0.07$, $\eta^2=0.08$), corrimos comparación *post hoc* que revelaron una distribución lateral a la derecha en ambos grupos para condiciones de emoción (MA: llanto $DM=2.26$, $p<0.001$, sonrisa $DM=2.33$, $p<0.001$; Referencia:

llanto $DM=2.15$, $p=0.002$, sonrisa $DM=2.76$, $p<0.001$). El efecto principal de grupo no fue significativo ($F_{(1,38)}=1.71$, $p=0.2$, $\eta^2=0.04$).

6.14.5 Distribución de P2 lateralizada hacia la derecha para caras neutrales en el grupo MA

Debido a una tendencia significativa en la interacción de grupo por condición por hemisferio para P2 ($F_{(1,38)}=2.66$, $p=0.08$, $\eta^2=0.07$), corrimos un análisis *post hoc* de condición por hemisferio que mostró una lateralización a la derecha en el grupo MA para caras neutrales ($DM=1.44$, $p=0.02$) pero no en el grupo de referencia ($DM=0.3$, $p=0.62$). Cuando se consideró la SM, la interacción de grupo por hemisferio por condición no fue significativa ($F(1,8)=2.61$, $p=0.07$, $\eta^2=0.18$).

6.14.6 Latencias de P2 por grupo por condición por hemisferio

La Tabla 8 muestra latencias promedio para ambos grupos y RI en cada condición. No hubo diferencias en las latencias de P2 entre grupos ($F_{(1,38)}=0.68$, $p=0.42$, $\eta^2=0.02$) o hemisferios ($F_{(1,38)}=1.67$, $p=0.2$, $\eta^2=0.04$). Las caras de llanto y neutrales evocaron latencias más cortas de P2 en ambos grupos comparadas con caras invertidas ($F_{(1,3)}=6.84$, $p<0.001$; llanto $DM=15.08$, $p<0.001$; neutral $DM=10.75$, $p=0.04$) y hubo una tendencia para sonrisa $DM=13.06$, $p=0.06$.

7. Discusión

En la primera parte de este trabajo se investigaron interacciones entre el genotipo de la MAOA, SM y severidad del TEA. El genotipo de la *MAOA* no se asoció con la severidad del TEA general o sus dominios específicos, rechazando nuestras primeras 3 hipótesis. Los resultados de este estudio sugieren que la SM juega un rol protector para la severidad del TEA independientemente de variables demográficas incluyendo edad de la madre, nivel socioeconómico y educativo, apoyando la cuarta hipótesis. Como la severidad del TEA es un concepto general, enfocarnos en sus dominios particulares nos ayuda a elucidar en cuáles de estos juega un rol la SM. Más importante, la SM fue un factor protector de impedimentos severos en comunicación no verbal.

En la segunda parte de esta investigación, se utilizó la técnica de PREs que reveló una respuesta atípica ante el procesamiento temprano de caras de infantes en las madres de niños TEA. Se encontró que estas mujeres exhibieron una distribución lateralizada hacia la derecha con caras de llanto, sonrisa y neutrales. Se interpretan estos hallazgos como una especialización neural adaptativa para estas madres, posiblemente dada por la respuesta reducida de expresiones emocionales en sus hijos(as) en la vida cotidiana. Por lo tanto, ellas muestran diferentes recursos neurales para identificar o reaccionar a las emociones de niños(as). Convergente con la idea de una especialización neural entre madres de niños(as) TEA, encontramos que aquellas mujeres que estaban más sintonizadas con las necesidades de sus hijos(as) en

términos de SM fueron quienes mostraban esta respuesta atípica (distribución lateral hacia expresiones emocionales y neutrales).

7.1 Polimorfismo MAOA uvNTR

En contraste con las primeras 3 hipótesis y a diferencia de los hallazgos de Cohen et al., (2003; 2011); 3 repetidos del alelo 3 *MAOA* en niños(as) con TEA, no se asociaron con la severidad del trastorno. Una explicación posible podría ser que hay varias diferencias entre nuestro estudio y el de ellos. Primero, en este estudio se incluyeron 4 niñas, mientras que ellos no incluyeron ninguna. Sin embargo, la distribución de frecuencias alélicas en porcentaje fue similar. Además, las inconsistencias en la literatura que ha ligado a la *MAOA* con el TEA podrían tener que ver con la manera en que se llevó a cabo la evaluación. De hecho, una de las diferencias principales entre este estudio y los de Cohen et al. fue que los instrumentos para evaluar severidad fueron distintos. En el estudio de Cohen et al. (2003; 2011), el genotipo de *MAOA* no se asoció con la severidad del TEA general sino sólo con signos particulares como que los niños con el alelo *MAOA-L* mostraron comportamientos sociales más severos, problemas en la regulación de excitación y agresión y peores habilidades de comunicación que los niños con alelo *MAOA-H*. Como en este estudio no se midieron esos mismos signos, se muestran diferentes resultados. Otra diferencia importante fue la etnicidad. La muestra de este estudio se conformó de participantes mexicanos, mientras que la de Cohen et al. (2003; 2011) fueron principalmente canadienses y americanos (Caucásicos), resultando en

diferentes asociaciones genéticas, aunque las distribuciones de las muestras fueron similares.

Además, varios mecanismos genéticos potenciales han sido asociados con TEA y no hay ninguno que pueda explicar por sí solo cada caso particular del trastorno. El TEA es complejo y heterogéneo, y el gen *MAOA* es uno entre más de 1000 que se han asociado en investigaciones previas (Buckholtz, H., Meyer-Lindenberg, A., 2008; Cohen et al., 2003; 2011, Yimiriya et al., 2002; De esta manera, varios genes y mecanismos neurobiológicos están asociados con la severidad del TEA y es poco probable y difícil que un solo polimorfismo sea asociado consistentemente en cada muestra.

Otra diferencia con el estudio de Cohen et al. (2011) es el tamaño de la muestra. Ellos reclutaron una muestra más grande (119 participantes). Sin embargo, en su investigación de 2003, en donde asociaron únicamente el genotipo de *MAOA* de los niños sin el de las madres, su tamaño de muestra fue menor (34 sujetos) igual que en este estudio. Sin embargo, los resultados fueron diferentes y no encontramos ni siquiera una tendencia en el nivel de significancia para sugerir una asociación entre el genotipo *MAOA* de madres o hijos y severidad del TEA. Los resultados de este estudio se encuentran más en línea con los de Yimiriya et al. (2002), en donde no encontraron asociación entre alelos de *MAOA* y TEA en 43 hombres.

7.2 SM

Mientras que los beneficios de la SM se han demostrado previamente para niños en desarrollo típico (Fonagy et al., 2002; Beeghly et al. 2011), los beneficios de la SM en niños(as) con TEA era parcialmente desconocida. Ahora, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la severidad del TEA es menor cuando la SM es mayor.

Estos hallazgos y otros reportes mencionados previamente en la introducción formulan la pregunta de si la severidad del TEA modula la SM o viceversa, o ambas se modulan mutuamente.

Por un lado, se ha reportado que los individuos con TEA tienen dificultades en comunicación verbal y no verbal, lo cual impide su habilidad para interactuar socialmente. De esta manera, la SM podría estar desafiada debido a las limitadas señales emitidas por el/la niño(a) además de su respuesta aminorizada hacia los intentos de comunicación por parte de la madre (Beurkens, N., Hobson, J., Hobson, R.; Trevarthen & Delafield-Butt 2013). Adicionalmente, los movimientos estereotipados y la falta de respuesta del niño(a) dificultan a la madre involucrarse en el juego y la interacción. Así, la falta de retroalimentación y respuesta emocional por parte del niño(a) provoca frustración en los padres (Hoppes & Harris, 1990). Basado en estos reportes, se podría inferir que la severidad del TEA modula el comportamiento materno y sensibilidad. Pero el diseño transversal empleado en este estudio no nos permite analizar la asociación causal entre severidad del TEA y MS, sino solamente explorar la asociación de la SM en la severidad del TEA. Una

limitación importante para este diseño es que la causalidad reversa no se puede descartar y esta relación podría ser bidireccional.

Sin embargo, y a pesar de las claras dificultades que tienen los padres para interactuar con sus hijos(as) con TEA, el presente estudio no encontró diferencias en la proporción de madres alta y bajamente sensibles entre el grupo MA y de referencia. Como resultado, el MBPQs resultó ser un instrumento apropiado para evaluar SM en grupos de madres con y sin TEA. Además, podría significar que la SM es independiente de tener un hijo(a) con TEA, implicando que el que una madre pueda estar sincronizada o no con su hijo(a) está más ligado a su competencia que al diagnóstico de su hijo(a). Este hallazgo concuerda con estudios previos que han reportado similitudes en responsividad y sensibilidad entre madres de niños en desarrollo típico y madres de niños(as) con TEA u otros trastornos del desarrollo (Hirschler-Guttenberg et al. 2014; Siller and Sigman 2002; Rutgers et al., 2007).

Aún cuando la evaluación simultánea de SM y severidad del TEA está sugiriendo que la SM juega un rol en la severidad del TEA, no significa que la severidad del TEA no esté teniendo un impacto en la SM. Por ejemplo, se ha mostrado que madres de niños(as) TEA se perciben a si mismas como más directivas y controladoras que padres/madres de niños en desarrollo típico (Kasari, Sigman, Mundy, Yimiriya 1988). Además, ser padre de un(a) niño(a) con TEA podría requerir más sintonización y adaptación para abordar el conflicto y atender a las necesidades del niño(a) (Doussard-Roosevelt et al. 2003; Meirsschaut et al. 2011; Rivers and Stoneman 2008). Por ejemplo, los padres que tratan de compensar por la falta de

respuesta de sus hijos(as), tienden a dirigir la atención del niño(a) en lugar de seguir su iniciativa, limitando así su mejoría potencial para desarrollar habilidades de comunicación (Freeman & Kasari, 2013; Meirsschaut et al., 2011; Adamson, Deckner, Bakerman., 2010; Siller & Sigman, 2002).

Nuestro hallazgo de alta SM como factor protector de alta severidad del TEA converge con Siller and Sigman (2002), quienes documentaron que los niños(as) TEA cuyos padres presentaban altos niveles de interacción sincronizada durante el juego desarrollaron mejor lenguaje y atención conjunta durante periodos de 1, 10 y 16 años, comparados(as) con los(as) niños(as) TEA, cuyos padres mostraron bajos niveles de sincronización. Aunque los resultados fueron similares, en este estudio encontramos que la SM moduló la severidad en un subdominio diferente en comparación con Siller and Sigman (2002). En particular, nuestro estudio no mostró que la SM alta incrementara las probabilidades de tener un nivel leve de impedimentos en la Comunicación Verbal. Si la MS está involucrada en el comienzo y desarrollo futuros de la comunicación verbal en nuestra muestra, queda por ser explorado.

El subdominio del CARS que estuvo claramente asociado con MS fue Comunicación No Verbal. Como se mencionó anteriormente, ha sido ampliamente reportado que los individuos con TEA tienen dificultades en la comunicación verbal y no verbal, impidiéndoles tener interacciones sociales exitosas. De manera interesante, se ha mostrado que algunos tipos de habilidades de comunicación no verbal (mostrar gestos a compañeros comparado con objetos o eventos) son correlatos del desarrollo del lenguaje en niños(as) TEA (Bates, 1977,1979; Mungy, Sigman, Ungerer, Sherman

1987). Como varios niños(as) con TEA no alcanzan a desarrollar suficientes habilidades de comunicación verbal, el dominio no verbal se vuelve crucial para interacciones exitosas. Cuando los niños(as) comienzan a dar retroalimentación no verbal a las expresiones de sus madres, la interacción se vuelve más fácil para ambos, ya que ella obtiene respuesta del niño(a). Esto permite comunicación fluida y la motiva a involucrarse (Threvarthen & Delafield- Butt, 2013). Como revisaron los evaluadores de este estudio, los(las) niños(as) con madres más sensibles utilizaron más sus manos, tuvieron posturas más abiertas e incluso pidieron ayuda con su cuerpo (señalando) o incluso con pocos sonidos o palabras.

Además de los resultados mencionados anteriormente, se encontró que la edad del niño(a) se asoció también con la severidad del TEA. Los niños mayores del grupo MA mostraron comportamientos menos severos, particularmente en los dominios de Relación con Personas, Imitación y Comunicación Verbal. Además, niños(as) mayores fueron más capaces de imitar acciones verbales (oraciones o canciones) o no verbales (movimientos de manos o cuerpo, dibujar o copiar letras o números).

7.3 N170

Usando la técnica de PREs, este estudio reveló diferencias neurofisiológicas en el procesamiento temprano de caras de infantes en madres de niños con autismo. Se encontró que estas mujeres muestran una respuesta distinta, distribuida lateralmente (hacia la derecha) para ambas expresiones emocionales de infantes (llanto y sonrisa) y neutrales. Se interpreta este hallazgo como un reflejo potencial de

una especialización adaptativa entre estas mujeres, posiblemente dada por la experiencia con respuestas emocionales y expresiones reducidas en sus hijos(as) en la vida cotidiana. Proponemos que estas mujeres podrían estar distribuyendo diferentes recursos neurocognitivos para identificar y/o reaccionar a emociones de niños(as). Convergente con la idea de una especialización adaptativa entre madres de niños(as) con autismo, encontramos que aquellas mujeres que estaban más sincronizadas con las necesidades de sus hijos(as), en términos de SM, fueron las más propensas a mostrar este patrón de respuesta electrofisiológica (distribución lateralizada hacia expresiones emocionales y neutrales).

Los resultados de este estudio contradicen la hipótesis inicial que establecía que la N170 sería menor en el grupo MA comparada con el grupo de referencia ante la presentación de caras de infantes. Además, estos resultados contrastan con los de Dawson y cols (2005), quienes propusieron la lateralización hacia la derecha como la respuesta normal de padres de niños en desarrollo típico hacia caras de infantes neutrales. Varios estudios han establecido que la N170 lateralizada hacia la derecha es la respuesta típica cuando se procesan caras de adultos (Luck, 2005; Nguyen & Cunnington, 2014; McPartland, et al., 2011; Dawson et al., 2005; Pegna, Khateb, Michel, & Landis, 2004; Rossion et al., 2003) e infantes (Brosch, Sander & Scherer, 2007). Sin embargo, algunos estudios no han encontrado efecto de lateralización hacia caras de infantes en controles sanos, específicamente madres (Noll, et al., 2012; Proverbio et al., 2006), o para caras de adultos en mujeres sanas comparadas con hombres (Ji, Cao, Xu., 2016; Godard, Leleu, Rebai, Fiori, 2013; Proverbio, Riva,

Martin, Zani, 2010; Godard, 2010). Como consecuencia, es controversial si la respuesta típica de mujeres, particularmente madres, es la falta de lateralización cuando procesan caras de infantes.

Varios estudios han sugerido cambios biológicos asociados con la reproducción (embarazo, parto, lactancia) que subyacen a comportamientos específicos y motivaciones en madres (Kim et al., 2010; Strathearn, Fonagy, Amico, Montague, 2009), en comparación con otros grupos como padres y no-madres (Seifritz et al., 2003). Podría ser posible que la reconfiguración cortical no sólo ocurra en estos periodos, sino prevalezca, como se refleja en las diferentes respuestas electrofisiológicas hacia caras de infantes. Sin embargo, no está claro si esta población respondería diferente hacia caras de adultos. Aunque el procesamiento de caras de infantes y adultos tienen respuestas electrofisiológicas diferentes entre estudios, se deberán llevar a cabo investigaciones sobre la percepción de caras de infantes y adultos en la misma muestra para saber si es un efecto del desarrollo ocurriendo en madres sanas en lugar de que se explique por condiciones de los laboratorios o características de la tarea.

Aunque se utilizó un paradigma comparable al de Dawson et al. (2005), ellos mostraron rostros de adultos en lugar de infantes en una muestra de madres y padres. En este estudio sólo se mostraron caras de infantes exclusivamente a madres. Igualmente, McPartland et al. (2011) estudió individuos con autismo directamente, utilizando caras de adultos y pidiendo a los participantes que presionaran un botón cada vez que algún estímulo apareciera 9 veces por cada categoría del estímulo. Por lo

tanto, dentro de nuestro conocimiento, este estudio es el primero en evaluar la N170 en madres de niños(as) con TEA, incluyendo por primera vez, madres de niños(as) TEA y bajo visualización pasiva de expresiones emocionales de infantes.

Los resultados de esta investigación sugieren que las caras de infantes podrían ser más salientes (como se muestra en la mayor amplitud en el hemisferio derecho) para madres de niños(as) con TEA, probablemente indicando una función adaptativa en su trabajo como cuidadoras, y probablemente en su motivación para prestar mayor atención a las emociones de sus hijos(as). Se ha mostrado que las madres distinguen y atienden a las expresiones emocionales de infantes porque son relevantes para las especies y su supervivencia es importante para el éxito reproductivo (Brosch et al. 2007).

Existe evidencia general que muestra que el hemisferio derecho juega un rol determinante en el procesamiento de caras y emociones (Meng, Cherian, Singal, Sinha, 2012; Torro Alves, Fukusima, Aznar-Casanova, 2008). Sackeim, Gur y Saucy (1978) mostraron que las expresiones faciales se encuentran expresadas más profundamente en el lado izquierdo de la cara, de esta manera, el hemisferio derecho estaría más involucrado en este proceso. Igualmente, se ha encontrado que pacientes con lesiones en el lado derecho muestran impedimentos en el reconocimiento de expresiones faciales comparados con pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo (Mandal, Mohanty, Pandey & Mohanty, 1996). En línea con esta idea, el hemisferio derecho y áreas posteriores en particular, podrían estar asociadas con la percepción y expresión de emociones, en lugar de con experimentarlas (Adolphs,

Damasio, Tranel and Damasio, 1996; Borod et al., 1998; Borod, Zgaljardic, Tabert, Koff, 2001; Heller, Nitschke, & Miller, 1998). Además, el hemisferio derecho podría ser el dominante para emociones negativas (Davidson, 1995), y podría llevar a cabo un procesamiento profundo y de categorización de caras como lo ha revelado la evidencia dada a través de estudios de resonancia magnética funcional (Meng et al. 2012). Tomando en cuenta esta evidencia, se puede inferir que la respuesta atípica encontrada en madres de niños(as) TEA está indicando un compromiso cortical distinto para las emociones de caras de infantes comparado con el grupo de referencia. Particularmente, se debe explorar si estas madres tienden a anticipar las emociones negativas en sus hijos(as), dada la mayor actividad presentada en el hemisferio derecho.

Además, el patrón de respuesta encontrado en el grupo de madres con hijos(as) TEA fue diferente del tipo de respuesta que se ha encontrado en la N170 de individuos TEA ante caras de adultos (mayores latencias, efecto de no-inversión y amplitudes reducidas, McPartland, et al., 2011; 2004). Por lo tanto, no se puede concluir que la N170 representa un marcador bio-comportamental de riesgo para TEA, debido a que actualmente es difícil establecer si la distribución lateral atípica en madres de niños(as) TEA es inherente o generada por la experiencia de encontrar dificultad en reconocer las emociones de sus hijos(as). Para poder clarificar si esta respuesta es dada por la experiencia o es un marcador bio-comportamental de riesgo para TEA, futuros trabajos podrían considerar a madres primerizas que están en alto riesgo de tener hijos(as) con TEA y examinar su N170 antes y después de tener y

cuidar a su hijo(a). También se deberá explorar si las hermanas de madres con hijos(as) TEA o las mujeres que posean mutaciones ya conocidas de TEA muestran las mismas respuestas atípicas hacia caras de infantes, para poder clarificar si esta respuesta está dada por la experiencia o si es un marcador bio-comportamental de riesgo para TEA. Es importante notar que, dados nuestros resultados, no podemos concluir que las madres de niños(as) con TEA muestren rasgos que pudieran incluirlas en el fenotipo general de autismo. Sin embargo, nuestros hallazgos concuerdan con Sucksmith et al. (2013), quienes no encontraron un Cociente de Empatía más bajo comparados con padres de niños(as) TEA. Similarmente, nuestros datos sugieren que estas madres poseen diferentes rasgos a los de sus hijos(as) en ciertos procesos cognitivos y sociales.

La hipótesis acerca de la latencia de N170 fue rechazada, ya que no hubo diferencias entre grupos. Una explicación posible podría ser que las madres del grupo MA no presentan el trastorno y las diferencias en latencia podrían presentarse entre participantes control vs. individuos con TEA. Además, las caras de infantes podrían ser altamente salientes para todas las madres, sin importar si tienen un(a) hijo(a) con o sin TEA.

7.4 SM y N170

La hipótesis acerca de que las madres con alta SM mostrarían mayores amplitudes fue parcialmente apoyada. Se analizaron las diferencias en distribución lateral entre madres con alta y baja SM en ambos grupos (MA y referencia). De manera

interesante, las madres del grupo MA con alta SM mostraron una distribución mayormente lateralizada hacia la derecha en comparación con el grupo de referencia. Se propone que, como el reto para interpretar emociones en las madres con TEA es mayor, las madres que se enfocan en lograr esta tarea exitosamente podrían reclutar más recursos neurocognitivos del hemisferio derecho. Así, la mayor lateralización de N170 en estas madres podría subyacer un propósito adaptativo de cuidado basado en incrementar el foco de percepción hacia las señales faciales de los infantes que se encuentran reducidas en sus hijos(as). Dicho enfoque sería independiente de las emociones específicas, ya que se encontró el mismo efecto para caras de llanto, sonrisa o neutrales. De esta manera, estos hallazgos podrían indicar cierta compensación dada por la experiencia desventajosa en comparación con el grupo de referencia. También, debe notarse que la lateralización no se encontró para caras invertidas. Entonces una N170 lateralizada hacia la derecha independiente del procesamiento de caras puede descartarse para este grupo.

7.5 P2

Hubo mayores amplitudes de P2 en el hemisferio derecho hacia expresiones emocionales (llanto y sonrisa) en ambos grupos. Los componentes positivos tempranos se asocian con atención visual básica y percepción sensorial de bajo nivel (Key, Dove & Maguire 2005). Contrario a la N170, la P2 se moduló por la expresión emocional. Así, para este componente, las madres de ambos grupos muestran un sesgo hacia expresiones emocionales comparadas con neutrales. Por lo tanto, nuestros

hallazgos sugieren que la percepción temprana de expresiones emocionales de infantes en madres de niños(as) con o sin TEA es similar. Sin embargo, hubo una tendencia para significancia que mostró lateralización hacia la derecha sólo en el grupo MA para caras neutrales, sugiriendo una posible búsqueda de emoción aún cuando la cara no la tenía. De nuevo, se propone que esta respuesta atípica podría ser dada por la dificultad de identificar emociones en niños(as) con TEA, ya que no las expresan en su cara tan regular ni consistentemente como los niños(as) en desarrollo típico.

En conclusion, utilizando una aproximación gen-ambiente, este estudio analizó profundamente algunos de los factores asociados con severidad del TEA. Más genes de niños(as) y padres/madres de individuos con TEA tienen que estudiarse, así como sus procesos epigenéticos, ya que un polimorfismo no fue suficiente para explicar asociación con severidad del TEA en población mexicana.

Además, se exploró si la SM juega un rol como factor protector para la severidad del TEA sin importar otras características demográficas maternas. Se encontró que la MS protege de niveles severos de TEA en general y especialmente en comunicación no verbal. Esto resalta la necesidad de incluir el comportamiento de los cuidadores como un blanco para el tratamiento de TEA. El resultado principal indica que además del tratamiento general de TEA (ej. comportamental, lenguaje y farmacológico), las intervenciones deben enfocarse en maneras de incrementar la SM. Las madres son quienes pasan más tiempo con sus hijos(as) y su comportamiento

puede beneficiar aspectos específicos del trastorno, que son cruciales para una mejora general.

En cuanto a los PREs, este estudio mostró una respuesta neural distinta en términos de distribución lateral hacia las dos expresiones emocionales (llanto y sonrisa) y la neutral en madres de niños(as) con TEA. Esta respuesta fue más evidente en madres con alta SM. Falta explorar si esta respuesta representa un marcador biológico o una respuesta dada por la experiencia. Al integrar correlatos genéticos y biológicos en el estudio del TEA, nos acercamos a un entendimiento más claro de los mecanismos que subyacen sus procesos cognitivos, no sólo en pacientes que sufren de TEA directamente, sino en aquellos que conviven con los individuos afectados y que son afectados a su vez. Dado el rol de la atención conjunta en el desarrollo social típico (Brooks & Meltzoff, 2005; Kristen, Sodian, Thoermer, & Perst, 2011; Nelson, Adamson, & Bakeman, 2008), los impedimentos en atención conjunta en individuos con TEA (Ames & Fletcher-Watson, 2010; Bean & Eigsti, 2012; Dawson et al. 2002) y la terapia de respuesta pivotal (Duifhuis, den Boer, Doornbos, Buitelaar, Oosterling & Klip, 2017; Lei & Ventola, 2017; Cadogan, McCrimmon, 2015; Koegel, Koegel, Brookman, 2003), estos hallazgos apuntan hacia una diferencia importante a nivel cerebral y los factores como SM que podrían ser relevantes para analizar los mecanismos de tratamiento y predecir su efectividad para niños pequeños con TEA.

8. Limitaciones y direcciones para investigaciones futuras

En primer lugar, la generalización de estos hallazgos es limitada, debido a que la muestra es pequeña. Dado que el diseño del estudio requirió una visita a casa de los participantes por dos horas, no se pudieron medir más participantes.

En segundo lugar, la muestra de niñas con TEA fue pequeña. Además, no obtuvimos el genotipo de los padres, y ha sido ampliamente estudiado que las características paternas como edad avanzada son un factor de riesgo para desarrollar TEA (Hultman, Sandin, Levine, Lichtenstein & Reichenberg, 2001). Además, otras características biológicas podrían estar contribuyendo a la severidad del TEA.

Dado que el CARS no tiene la misma distancia numérica entre niveles de severidad, investigaciones futuras podrían utilizar otro instrumento en lugar de únicamente confiar en uno solo. Además, el MBPQs se creó para medir interacciones madre/hijo(a) en niños en desarrollo típico, no con TEA. Sin embargo, algunas de las madres del grupo MA fueron clasificadas como altamente sensibles igual que en el grupo control, mostrando que el instrumento puede usarse para evaluar SM en esta población. Finalmente, este estudio no exploró las causas de la baja SM. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones al respecto, dada la relevancia que tiene en la población con TEA. Se deben hacer estudios longitudinales para explorar prospectivamente si la severidad del TEA decrementa en los niños(as) con madres sensibles.

Además, investigaciones futuras deberán explorar la sensibilidad en otros tipos de cuidadores (padres, abuelos) y sus beneficios potenciales en niños(as) con TEA.

También, estudios longitudinales que evalúen los efectos en severidad del TEA de las intervenciones enfocadas en SM serán relevantes. Por ejemplo, dada la relevancia de la SM en Comunicación no verbal, proponemos considerarla para el tratamiento de TEA con padres. La efectividad adicional de los tratamientos como lenguaje de señas o el uso de dispositivos tecnológicos deberá ser probada en lugar de únicamente enfocarse en alcanzar la comunicación verbal directamente. Las sugerencias de tratamiento que se proponen aquí van en línea con las de Rutgers et al. (2007), quienes establecieron que las madres de niños con TEA deben evitar demasiadas respuestas verbales porque pueden entrometerse con rutinas o actividades divertidas. En lugar de esto, las recompensas no verbales y formas valiosas de relación podrían beneficiar más a los/as niños(as).

Aunque se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados que han mostrado efectos de tratamiento en intervenciones que apuntan a la sincronización maternal en niños(as) en riesgo de presentar TEA (Green et al., 2017;2010), deberán conducirse estudios similares con diferentes tipos de intervenciones y muestras que aborden la relación padre/madre/hijo(a) como entretamiento de conductas pivotaes (Duihuis, den Boer, Doornbos, Buitelaar, Oosterling & Klip, 2017; Lei & Ventola, 2017; Cadogan, McCrimmon, 2015; Koegel, Koegel, Brookman, 2003).

En cuanto a las limitaciones del estudio de PREs, en primer lugar, dado que el TEA no se puede diagnosticar confiablemente antes de que un niño(a) tenga edad mental de 2 años, los hijos(as) de las madres de nuestra muestra eran mayores a los de las imágenes que vieron en la tarea, dificultando emparejar el procesamiento de caras

de estas mujeres con la experiencia que tienen en su vida cotidiana. Esto limita nuestra interpretación de cómo las madres perciben caras de infantes. Las participantes de nuestro estudio fueron madres de infantes en el pasado, pero desconocemos si la madre de un infante tendría un sesgo atencional mayor al de una madre de un niño preescolar, tuviera o no TEA. Investigaciones futuras podrían explorar a madres de infantes en riesgo de tener TEA, con una edad similar a la de los que se presenten en la tarea.

En tercer lugar, no incluimos un set de caras de adultos para comparar. Debido a que las caras de adultos e infantes podrían procesarse diferente a nivel electrofisiológico, sería interesante contar con una muestra que viera caras de diferentes grupos de edad en combinación con una tarea de reconocimiento de emociones. Esto sería útil para saber cómo es que las madres de niños(as) TEA identifican determinadas emociones y específicamente cómo evalúan las caras neutrales (si les asignan alguna emoción o no). Esto también podría ayudar a elucidar si las diferencias observadas son específicas de etapas tempranas del desarrollo.

Además, la aplicación del MBPQ y el paradigma de PREs no fueron ciegos al grupo por falta de recursos humanos en donde una persona pudiera ir a la visita para el MBPQ y otra corriera el EEG. Sin embargo, y como se mencionó anteriormente, el análisis de PREs se llevó a cabo en forma seriada, sin clasificar a los participantes por grupo a priori. Además, las madres del grupo MA no fueron directamente diagnosticadas ni excluidas en función de sus rasgos de autismo. Aunque dentro del ADI-R hay una sección completa acerca de historia familiar de TEA o trastornos del

neurodesarrollo y ninguna de las madres reportó ningún rasgo o signo de impedimentos relacionados con lenguaje, comunicación o interacción social, una medida directa para estos rasgos podría ser benéfica para estudios futuros.

Finalmente, como un factor de riesgo para TEA es la edad parental, la respuesta electrofisiológica de padres también deberá medirse separadamente para comparar si es similar a la de las madres de niños(as) con TEA.

9.Referencias

- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A.R. (1996). Cortical systems for the recognition of emotion in facial expression. *The Journal of Neuroscience*, 16, 7678-7687.
- Ainsworth, M., Blehar, M., Waters, E. & Wall, S. (1978). *Patterns of attachment: A psychological study of the Strange Situation*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Ainsworth, M. (1973). Systems for rating maternal care behaviors. En E.G. Boyer, Simon, G., Karafin, R., Karafin (Eds.). *Measures of maturation: An anthology of early childhood observation instruments*. Philadelphia: Research for Better Schools, Inc. pp. 67-172.
- Aldred, C., Green, J., & Adams, C. (2004). A new social Communications intervention for children with autism: Pilot randomized controlled treatment study suggesting effectiveness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 1420–1430.
- Allison, T., McCarthy, G., Nobre.A., Puce, A., Belger., A. (1994). Human Extrastriate Visual Cortex and the Perception of Faces, Words, Numbers and Colors. *Neuroscience from Oxford*, 4 (5), 544-554.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). 5th Edition*. Washington DC: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III)*. Washington, DC.
- Anderson, G., Freedman, D., Cohen, D (1987) Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 28: 885-900.
- Anokhin, A., Golosheykin, S., Heath, A. (2010). *Heritability of individual differences in cortical processing of facial affect*. *Behavioral Genetics*: 40, 178–185.
- Auad, M (2009). *Representaciones mentales de la maternidad en madres de hijos con trastorno del espectro autista* (Tesis de licenciatura, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima Perú).
- Azizian, A.& Polich, J. (2007). Evidence for attentional gradient in the serial position memory curve from ERPs. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 2071–2081.
- Bailey, T., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., & Rutter, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63–77.
- Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., et al. (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: The Special Needs and Autism Project (SNAP).

- Lancet*, 368, 210–215.
- Banaschewski T, Brandeis D. Annotation (2007). What electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us—a child psychiatric perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*: 48:415–435.
- Baron-Cohen, S. (2011). *Zero degrees of empathy*. Milton Keynes, UK: Penguin Science/Psychology.
- Baron-Cohen, S., Hammer, J. (1997). Parents of children with asperger syndrome: what is the cognitive phenotype? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9 (4), 548-554.
- Baron-Cohen S. (1995). *Mindblindness: An essay on Autism and Theory of Mind*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Baron-Cohen, S., Leslie, AM., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, 21, 37-46.
- Bates, E., Benigni, L., Bretherton, I., Camaioni, L. & Volterra, V. (1979). Intentions, conventions and symbols. In: E. Bates, L. Benigni, L. Camaioni and V. Volterra (Eds.), *The Emergence of Symbols: Cognition and Communication in Infancy* (pp. 69-140). New York: Academic Press.
- Bates, E., Benigni, L., Bretherton, I., Camaioni, L., & Volterra, V. (1977). From gesture to the first word. In I.M. Lewis & L. Rosenblum (Eds.). *Interaction, conversation and the development of language* (pp. 247-308). New York: Wiley.
- Beardslee, W., Versage, E., Gladstone, T. (1998). Children of affectively ill parents: a review of the past 10 years. *Journal American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37: 1134-1141.
- Beebe, F., Jaffe, J., and Lachmann, F.M. (1992). A dyadic Systems view of Communications. In: N. Skolnick and S. Warshaw (Eds.), *Relational Perspectives in Psychoanalysis* (pp. 61-82). Hillsdale, NJ: Analytic Press.
- Bebee, B., Lachman, F. (1988). The contribution of mother-infant mutual influence to the origins of self- and object- representations. *Psychoanalytic Psychology*, 5 (4), 305-337.
- Beebe, B., Jaffe, J., Chen, H., Buck, K., Cohen, P., & Feldstein, S. et al. (2008). Six-week postpartum depressive symptoms and 4-month mother–infant self- and interactive contingency. *Infant Mental Health Journal*, 29, 442–471.
- Beebe, B., Jaffe, J., Markese, S., Buck, K., Chen, H., & Cohen, P., et al. (2010). The origins of 12-month attachment: A microanalysis of 4-month mother–infant interaction. *Attachment and Human Development*, 12, 1–135.
- Beeghly, M., Fuertes, M., Liu, C. H., Delonis, M. S., & Tronick, E. (2011). Maternal sensitivity in dyadic context: Mutual regulation, meaning-making, and reparation. In D. W. Davis & M. C. Logsdon (Eds.), *Maternal sensitivity: A scientific foundation for practice* (pp. 45–69). New York: Nova Science Publishers, Inc.
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996).

- Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8, 551–565.
- Bentin, S., & Deouell, L. (2010). Structural encoding and identification in face processing: ERP evidence for separate mechanisms. *Cognitive Neuropsychology*, 17, 35–54.
- Berry, D., McArthur, L. (1985) Some components and consequences of a babyface. *Journal of Personality and Social Psychology* 48: 312-323.
- Biringen, Z. (1990). Direct observation of maternal sensitivity and dyadic interactions in the home: Relations to maternal thinking. *Developmental Psychology*, 26 (2), 278-284.
- Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., & Rios, P. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 877–900.
- Bolton, P., & Rutter, M. (1990). Genetic influences in autism. *International Review of Psychiatry*, 2, 67–80.
- Boraston, Z., Blakemore, S. (2007). The application of eye tracking technology in the study of autism. *Journal of physiology* 581.3, 893-898.
- Boucher, J. (2012). Research review: Structural language in autistic spectrum disorder- characteristics and causes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 219-233.
- Bowlby, J. (1982) Attachment and Loss: Retrospect and Prospect. *American Journal of Orthopsychiatry*, 52 (4), 664-678.
- Bowlby, J. (1969) *Attachment and Loss*, 1 London: Pimlico.
- Braungart-Rieker, J. M., Garwood, M. M., Powers, B. P., & Wang, X. Y. (2001). Parental sensitivity, infant affect, and affect regulation: Predictors of later attachment. *Child Development*, 72, 252–270
- Brazelton, T. B., Koslowski, B., & Main, M. (1974). *The origins of reciprocity: The early infant-mother interaction*. In M. Lewis, & L. Rosenblum (Eds.), *The effect of the infant on its caregiver* (pp. 49-76). New York: Wiley.
- Brazelton, T. B., and Nugent, J. K. (1995). *The Neonatal Behavioral Assessment Scale*. Cambridge: MacKeith Press.
- Bretherton, I., Bates, E. (1979). The emergente of intencional Communications. In: I.C. Uzgiris (Ed.), *Social Interaction and Communication during Infancy*. San Francisco, CA: Jossey-Bass.
- Bretherton, I. (1991). Intentional Communications and the development o fan understanding of mind. In: D. Frye and C. Moore (Eds.), *Children's Theories of Mind: Mental States and Social Understanding* (pp. 271-289). Hillside, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Bridgett, D. J., Gartstein, M. A., Putnam, S. P., Lance, K. O., Iddins, E., Waits, R., Vanvleet, J., Lee, L. (2011). Emerging effortful control in toddlerhood: The role of infant orienting/regulation, maternaleffortful control, and maternal time spent in caregiving activities. *Infant Behavior and Development*, 34(1), 189–199.

- Brummett, B., Boyle, S., Siegler, I., Kuhn, C., Surwit, R., Garret, M., Collins, A., Ashley-Koch, A., Williams, R. (2008). HPA axis function in male caregivers: effect of the monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR). *Biological Psychology*, 79: 250-255.
- Brunner H, Nelen M, Breakefield X, Ropers H, Van Oost B. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262: 578–580.
- Bugental, D. B. (2000). Acquisition of the algorithms of social life: A domain-based approach. *Psychological Bulletin*, 126(2): 187–219.
- Buckholtz, H., Meyer-Lindenberg, A. (2008). MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neuroscience*, 31: 120-129.
- Bushnell, I., Sai, F., & Mullin, J. (1989). Neonatal recognition of the mother's face. *British Journal of Developmental Psychology*, 7, 3–15.
- Busner, J., Targum, S. (2007). The clinical Global Impressions Scale: Applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry review*: 29-37.
- Buxbaum, J. Silverman, J., Smith, C. (2001). Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *American Journal of Human Genetics*: 68:1514–1520.
- Caharel, S., Courta y, N., Bernard, C., Lalonde, R. & Rebai, M. (2005). Familiarity and emotional expression influence an early stage of face processing. An electrophysiological study. *Brain and cognition*, 59, 96-100.
- Caharel, S., Fiori, N., Bernard, C., Lalonde, R. & Rebai., (2006). The effects of inversion and eye displacements of familiar and unknown faces on early and late-stage ERPs. *International Journal of Psychophysiology*, 62, 141-151.
- Carbonell, O.A., Plata, S.J. & Alzate, G. (2006). Creencias y expectativas sobre el comportamiento materno ideal y real en mujeres gestantes desde un abordaje metodológico mixto. *Revista Infancia, Adolescencia y Familia*, 1(001), 115-140.
- Carpenter, M., Nagell, K., & Tomasello, M. (1998). Social cognition, joint attention, and communicative competence from 9 to 15 months of age. *Monographs for the Society for Research in Child Development*, 63, i-vi, 1-143.
- Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., Müller, U., et al. (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, 268(5218), 1763–1766.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T., Taylor, A., Craig, I., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 301, 386- 389.
- Caspi, A., McClay, J., Moffit, T., Mill, J., Martin, J., Craig, W., Taylor, A., Poulton, T. (2002). Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science* 297, 851-854.

- Center for Disease Control and Prevention. (2012). Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 61, 1–19.
- Chou W., Yang L., Lu H., Ko J., Wang C., Lin S., Lee T., Concejero A., Hsu C. (2006a). Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 50:787-792.
- Chou W., Wang C., Liu P., Liu C., Tseng C., Jawan B. (2006b). Human opioid receptor A118G polymorphism, affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 105: 334-337.
- Chugani, D., Muzik, O., Behen, M. (1999). Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Annals of Neurology* 45: 287-295.
- Codispoti, M., Ferrari, V., & Bradley, M. M. (2007). Repetition and event-related potentials: Distinguishing early and late process in affective picture perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 577–586.
- Cohen, I., Liu, X., Lewis, M., Chudley, A., Forster-Gibson, C., Gonzalez, M., Jenkins, E., Brown, W., Holden, J. (2011). Autism severity is associated with child and maternal MAOA genotypes. *International Journal of Genetics, Molecular and Personalized Medicine* 79, 355–362.
- Cohen, I., Liu, X., Schutz, C., White, B., Jenkins, E. Brown, W., Holden, J. (2003). Association of autism severity with a monoamine oxidase: A functional polymorphism. *International Journal of Genetics, Molecular and Personalized Medicine*, 64: 190-197.
- Cohen, I., Fisch, G., Sudhalter, V. (1988) Social gaze, social avoidance, and repetitive behavior in fragile X males: a controlled study. *American Journal of Mental Retardation*, 92: 436–446.
- Cohen, J., Tronick, E. (1988). Mother-infant interaction: Influence is bidirectional and unrelated to periodic cycles in either partner's behavior. *Developmental Psychology*, 24, 386-392.
- Conolly, J. Glessner, J., Hakonarson, H. (2013). Genome- Wide Association Study of Autism Incorporating Autism Diagnostic Interview- Revised, Autism Diagnostic Observation Schedule, and Social Responsiveness Scale. *Child Development*, 84 (1), 17-33.
- Constantino, J., & Gruber, C., (2005). *Social Responsiveness Scale (SRS)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Constantino, J., Kennon-McGill, S., Weichselbaum, C., Marrus, N., Haider, A., Glowinski, A., Gillespie, S., Klaiman, C., Klin, A., Jones, W. (2017). Infant viewing of social scenes is under genetic control and is atypical in autism. *Nature*, 547, 340-344.
- Constantino, J., Davis, S., Todd, R., Schindler, M., Gross, M., Brophy, S., Metzger,

- L., Shoushtari, C., Splinter, R., Reich, W., (2003). Validation of brief quantitative measure of autistic traits: Comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33 (4): 427-433.
- Crittenden, P., Bonvillin, J. (1984). The relationship between maternal risk status and maternal sensitivity. *American Journal of Orthopsychiatry*, 54, 250-262.
- Csibra, G., Gergely, G., Brockbank, M., Bíró, S., and Koós, O. (1999). Twelve-month-olds can infer a goal for an incomplete action. Artículo presentado en Eleventh Biennial Conference on Infant Studies (ICIS), Atlanta, Georgia.
- Cumberland-Li, A., Eisenberg, N., Champion, C., Gershoff, E., & Fabes, R. A. (2003). The relation of parental emotionality and related dispositional traits to parental expression of emotion and children's social functioning. *Motivation and emotion*, 27(1), 27–56.
- Cuthbert, B., Schupp, H., Bradley, M., Birbaumer, N., & Lang, P. (2000). Brain potentials in affective picture processing: Covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology*, 52, 95–111.
- Daskalakis, N., Yehuda, R. (2015). Early maternal influences on stress circuitry: implications for resilience and susceptibility to physical and mental disorders. *Frontiers in Endocrinology* 5 (244), 1-3.
- Davidson, R. J. (1998a). Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition and Emotion*, 12(3), 307–330.
- Davidson, R.J. (1995b). Cerebral asymmetry, emotion and affective style. In R.J. Davidson & K. Hugdahl (Eds.), *Brain Asymmetry*. Massachusetts: MIT Press, 361-387.
- Davidson, R. J. (1992c). Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and Cognition*, 20(1), 125–151.
- Davis, D. & Logsdon, M. (Eds.) (2010). *Maternal sensitivity: A scientific foundation for practice*. New York: Nova Science Publishers, Inc.
- Dawson, G. (2008). Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and Psychopathology*, 20, 775–803.
- Dawson, G., Webb, S., Wijsman, E., Schellenberg, G., Estes A., Munson, J., Faja, J. (2005). Neurocognitive and electrophysiological evidence of altered face processing in parents of children with autism: Implications for a model of abnormal development of social brain circuitry in autism. *Development and Psychopathology*, 17, 679-697.
- Demos, V. (1986). Crying in early infancy: An illustration of the motivational function of affect. In: T.B. Brazelton and M. W. Yogman (Eds.) *Affective Development in Infancy* (pp. 39-73). Norwood, NJ: Ablex.
- Denney, R. Koch, H. Craig, I. (1999) Association between monoamine oxidase A

- activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Human Genetics* 105: 542–551
- Doi, H., Shinohara, K. (2012). Event-related potentials elicited in mothers by their own and unfamiliar infants' faces with crying and smiling expression. *Neuropsychologia*. 50 1297-1307.
- Doi, H., Sawada, R., & Masataka, N. (2007). The effects of eye and face inversion on the early stages of gaze direction perception – An ERP study. *Brain Research*, 1183, 83–90.
- Doussard-Roosevelt, J. A., Joe, C. M., Bazhenova, O. V., & Porges, S. W. (2003). Mother–child interaction in autistic and nonautistic children: Characteristics of maternal approach behaviors and child social responses. *Development and Psychopathology*, 15(02), 277–295.
- Duvall, J. Lu, A., Cantor, R., Todd, R., Constantino, J., Geschwind, D. (2007). A quantitative trait locus analysis of social responsiveness in multiplex autism families. *American Journal of Psychiatry*, 164:656–662.
- Egeland, B., & Sroufe, A. (1981). Attachment and early maltreatment. *Child Development*, 52, 44-52.
- Eimer, M. (1998). Does the face specific component reflect the activity of a specialized eye processor? *NeuroReport*, 9, 2945–2948.
- Eimer, M. (2000). Effects of face inversion on the structural encoding and recognition of faces: Evidence from event-related brain potentials. *Cognitive Brain Research*, 10, 145–158.
- Emde, R. (1980). *Emotional availability: A reciprocal reward system for infants and parents with implications for prevention of psychosocial disorders*, Parent-infant relationships, Grune & Stratton: Orlando, FL.
- Feldman, R., Granat, A., Pariente, C., Kanety, H., Kuint, J., & Gilboa-Schechtman, E. (2009). Maternal depression and anxiety across the postpartum year and infant social engagement, fear regulation, and stress reactivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(9), 919–927.
- Feniger-Schaal, R., Oppenheim, D., Koren-Karie, N., & Yirmiya, N. (2011). Attachment and intellectual disabilities. In J. Burak (Ed.), *Handbook of intellectual disability* (pp. 334–348). New York, NY: Oxford University Press.
- Field, T. (1994). The effects of mother's physical and emotional unavailability on emotion regulation. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59 (2-3).
- Field, T., Guy, L., y Umbel, V. (1985). Infant's responses to mother's imitative behaviors. *Infant Mental Health Journal*, 6, 40-44.
- Field, T., Woodson, R., Cohen, D., Garcia, R., and Greenberg, R. (1983). Discrimination and imitation of facial expressions by term and preterm neonates. *Infant Behavior and Development*, 6, 485-490.
- Folstein, S., & Rutter, M. (1988). Autism: Familial aggregation and genetic implications. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 3–30.

- Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18, 297–321.
- Folstein S., Rosen-Sheidley B. (2001) Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Review Genetics* 2: 943–955.
- Fombonne, E., Quirke, S., & Hagen, A. (2011). *Epidemiology of pervasive developmental disorders*. In D.G. Amaral, G. Dawson, & D.H. Geschwind (Eds.), *Autism spectrum disorders* (pp. 90–111). New York, NY: Oxford University Press.
- Fombonne, E., Marcin, C., Bruno, R., Manero, C., Márquez, C.D. (2012). Screening for Autism in Mexico. *Autism Research*, 5 (3), 180-189.
- Fonagy, P. & Target, M. (1997) Attachment and reflective function: Their role in self-organization. *Development and Psychopathology*. 9 679-700
- Fonagy, P., Gergeley, G., Jurist, E., Target, M. (2002). *Affect Regulation, Mentalization, and the Development of the Self*. New York: Other Press.
- Frazzetto, G., Di Lorenzo, G., Carola, V., Proietti, L., Sokolowska, E., Siracusano, A., Gross, C., et al. (2007). Early trauma and increased risk for physical aggression during adulthood: the moderating role of MAOA genotype. *PloS one*, 2(5), e486.
- Ganz, M. (2007). The lifetime distribution of the incremental societal costs of autism. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 161, 343–349.
- Gauthier, I., Logothetis, N. (2000). Is face recognition not so unique after all? *Cognitive Neuropsychology*, 17, (1,2,3), 125-142.
- George, N., Evans, J., Fiori, N., Davidoff, J., & Renault, B. (1996). Brain events related to normal and moderately scrambled faces. *Cognitive Brain Research*, 4, 65–76.
- Gepner B. (2004). Autism, movement, and facial processing. *The American Journal of Psychiatry*: 161:1719. Author reply 1719– 1720.
- Gergely, G. (1995). The role of parental mirroring of affects in early psychic structuration. Artículo presentado en Twelfth SRCDD Conference, Indianapolis.
- Gergely, G., & Watson, J. S. (1996). The social biofeedback theory of parental affect-mirroring: the development of emotional self-awareness and self-control in infancy. *The International Journal of Psychoanalysis*, 77 1181-1212.
- Gervais, H., Belin, P., Boddaert, N., Leboyer, M., Coez, A., Sfaello, I., Barthélémy, C., Brunelle, F., Samson, Y., Zilbovicius, M. (2004). Abnormal cortical voice processing in autism. *Nature Neuroscience*, (7), 801 – 802.
- Glocker, M., Langleben, D., Ruparel, K., Loughhead, J., Gur, R. (2009). Baby schema in infant faces induces cuteness perception and motivation for caretaking in adults. *Ethology* 115: 257-263.
- Glogger, B., & Pauli-Pott, U. (2008). Different fear-regulation behaviors in toddlerhood relations to preceding infant negative emotionality, maternal depression and sensitivity. *Merrill-Palmer Quarterly*, 54, 86–101.
- Gratton, G., Coles, M., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of

- ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 468–484.
- Hans, L., Bernstein, V., Henson, L., (1999). The role of psychopathology in the parenting of drug-dependent women. *Development and Psychopathology* 11 957-977.
- Harach, L. & Kuczynski, L. (2005). Construction and maintenance of parent–child relationships: Bidirectional contributions from the perspective of parents. *Infant and Child Development*, 14, 327–343.
- Haxby, J., Grady, C., Horwitz, B., Ungerleider, J., Maisog, M., & Pietrini, P. (1994). The functional organization of human extrastriate cortex: A pet-rCBF study of selective attention to faces and locations. *Journal of Neuroscience*, 14, 6336–6353.
- Hobson, R (1993). *Autism and the Development of Mind*. London: Lawrence Erlbaum.
- Hobson, R. (1986). The autistic child’s appraisal of expressions of emotion. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 27(3), 321–342.
- Hoppes, K, Harris, S. (1990) Perceptions of child attachment and maternal gratification in mothers of children with autism and Down Syndrome. *Journal of Clinical Child Psychology: 4* (19),365-370.
- Huang, Y., Cate, S. P., Battistuzzi, C., Oquendo, M., Brent, D., & Mann, J. J. (2004). An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1498–1505.
- Insel, T., Young, L. (2001). The neurobiology of attachment. *Nature Reviews Neuroscience* 2: 129–136.
- Jeste, S., Nelson, C. (2009). Event Related Potentials in the Understanding of Autism Spectrum Disorders: An Analytical Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders:39* (3), 495-510.
- Johnson, M. H., Dziurawiec, S., Ellis, H., & Morton, J. (1991). Newborns’ preferential tracking of face-like stimuli and its subsequent decline. *Cognition*, 40(1–2), 1–19.
- Jones, W., Carr, K., & Klin, A. (2008). Absence of preferential looking to the eyes of approaching adults predicts level of social disability in 2-year-old toddlers with autism spectrum disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(8), 946–954.
- Jones, M., Palmour, R., Zwaigenbaum, L., Szatmari, P. (2004). Modifier effects in autism at the MAOA and DBH loci. *American Journal of Medicine*, 126B: 58-65.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience*, 17(11), 4302–4311.

- Kanwisher, N., Yovel, G. (2006). The fusiform face area: a cortical región specialized for the perception of faces. *Philosophical transactions of the Royal Society B*, 361, 2109-2128.
- Kertes, D., Bhatt., S., Kamin, H.S., Hughes, D.A., Rodney, N., Mulligan, C. (2017). BDNF methylation in mothers and newborns is associated to exposure to war trauma. *Clinical Epigenetics*, 9 (68), 1-12.
- Kim-Cohen, J., Caspi, a, Taylor, a, Williams, B., Newcombe, R., Craig, I. W., & Moffitt, T. E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11(10), 903– 913.
- Kim, P., Leckman, J., Mayes, L., Feldman, R., Wang, X., & Swain, J. (2010). The plasticity of human maternal brain: Longitudinal changes in brain anatomy during the early postpartum period. *Behavioral Neuroscience*, 124(5), 695-700.
- Kinsley, C., Lambert, K. (2006). The Maternal Brain. *Scientific American* 72-79.
- Klaus, M., Jerauld, R., Kreger, N., McAlpine, W., Steffa, M., & Kennell, J. (1972). Maternal attachment. Importance of the first post-partum days. *New England Journal of Medicine*, 286(9), 460–463.
- Klaus, M. & Kennell, J. (1976). *Maternal–infant bonding*. St. Louis: C.V. Mosby Co.
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., & Cohen, D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Archives of General Psychiatry*, 59 (9), 809–816.
- Klin, A., Sparrow, S., De Bildt, A., Cicchetti, D., Cohen, D. & Volkmar, F. (1999). A normed study of face recognition in autism and related disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(6), 499–508.
- Kochanska, G. (1991). Patterns of inhibition to the unfamiliar in children of normal and affectively ill mothers. *Child Development*, 62(2), 250–263.
- Kringelbach, M., Lehtonen, A., Squire, S., Harvey, A., Craske, M., Holliday, I., Green, A., Aziz, T., Hansen, P., Cornelissen, P., Stein, A. (2008) A specific and rapid neural signature for parental instinct *PLoS ONE* 3: (2) 1-7.
- Kuhn, J., Carter, A., & Carter, MA. (2006). Maternal self-efficacy and associated parenting cognitions among mothers of children with autism. *American Journal of Orthopsychiatry*, 76(4), 564-575.
- Kuperman, S., Beeghly, J., Burns, T., Tsai, L. (1987). Association of serotonin concentration to behavior and IQ in Autistic Children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 17, 133-140.
- Lai, M., Lombardo, M., Baron-Cohen, S. (2013). Autism. *Autism Research Centre*. 1-15.
- Laursen, B., & Bukowski, W. M. (1997). A developmental guide to the organization of close relationships. *International Journal of Behavioral Development*, 21(4), 747–770.

- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Harnett, K., Janavs, J., Dunbar, G. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. *European Journal of Psychiatry*, 12, 224-231.
- Lee, L., Harrington, R., Louie, B., & Newschaffer, C. (2008). Children with autism: Quality of life and parental concerns. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(6), 1147-1160.
- Lorberbaum, J., Newman, J., Horwitz, A., Dubno, J., Lydiard, R., Hammer, M., Bohning, D., George, M. (2002). A potential role for thalamocingulate circuitry in human maternal behavior. *Biology and Psychiatry* 51, 431-445.
- Lord, C., Rutter, M., Le Coteur, A. (1994) Autism Diagnostic Interview-Revised: A Revised Version of a Diagnostic Interview for Caregivers of Individuals with Possible Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(5), 659-685.
- Lorenz, K (1943). The innate forms of potential experience *Zeitschrift für Tierpsychologie*, 5, 233-519.
- Lorenz, K (1971). *Studies in animal and human behaviour II*. (R. Martin, Trans.) Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Losh M, Piven J. (2007). Social-cognition and the broad autism phenotype: Identifying genetically meaningful phenotypes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.: 48:105–112.
- Lovejoy, M., Graczyk, P., O’Hare, E., Neuman, G. (2000) Maternal depression and parenting behavior: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review* 20, 561-592.
- Lozano, L. (1988) Empleo de la escala breve de valoración psiquiátrica para niños (BPRS-C). El niño, la familia la escuela. *Monografías de la Asociación Mexicana de Psiquiatría Infantil*. 1a. ad. México, 148-155
- Luck, S. (2005). An introduction to the event-related potential technique. Boston, MA: MIT Press.
- Luria, S. & Strauss, M. (1978). Comparison of eye movements over faces in photographic positives and negatives. *Perception* 7, 349–358.
- Luthar, S., Cushing, G., Merikangas, K., Rounsaville, B. (1998). Multiple jeopardy: Risk and protective factors among addicted mothers’ Offspring. *Development and Psychopathology* 10 117-136.
- Lyons-Ruth, K., Botein, S., & Grunebaum, H. (1984). Reaching the hard to reach: Serving isolated and depressed Mothers with infants in the community. *New Directions in Mental Health Services*, 24, 95-122.
- Maestro, S., Muratori, F., Cavallaro, M. C., Pei, F., Stern, D., Golse, B., et al. (2002). Attentional skills during the first 6 months of age in autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(10), 1239–1245.
- Malatesta, C., Culver, C., Tesman, J. and Shepard, B. (1989). The development of

- emotion expresión during the first two years of life. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 54, 1-104.
- Malatesta, C., Izard, C. (1984). The ontogenesis of human social signals: From biological imperative to symbol utilization. In: N.A. Fox and R.J. Davison (Eds.), *The Psychobiology of Affective Development* (pp. 161-206). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Malloch, S., and Trevarthen, C. (2009). *Communicative Musicality: Exploring the Basis of Human Companionship*. Oxford: Oxford University Press.
- Manuck S., Flory, J., Ferrell, R., Mann J, Muldoon, M. (2000). A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Research* 95: 9–23.
- Mattila, L., Kielinen, M., Linna, S. (2011) Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. *Journal of American Academy of Children and Adolescent Psychiatry*, 50, 583–592.
- McPartland, J., Reichow, B., Volkmar, J. (2012). Sensitivity and Specificity of proposed DSM 5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51, (4), 368-383.
- McPartland, J., Wu, J., Bailey, C., Mayes, M., Schultz, T., Klin, A., (2011). Atypical neural specialization for social percepts in autism spectrum disorder. *Social neuroscience*, 1, 1-16.
- McPartland, J., Dawson, G., Webb, S. J., Panagiotides, H., & Carver, L. J. (2004). Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(7), 1235–1245.
- Meltzoff, A. N., & Moore, M. K. (1977). Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science*, 198(4312), 74–78.
- Meirsschaut, M., Roeyers, H., & Warreyn, P. (2011). The social interactive behaviour of young children with autism spectrum disorder and their mothers: Is there an effect of familiarity of the interaction partner? *Autism*, 15(1), 43–64.
- Meng, M., Cherian, T., Singal, G., Sinha, P. (2012). Lateralization of face processing in the human brain. *Proceedings of the Royal Society* 279, 2062-2071.
- Molina, D., Jaimes, A., Dolengevich, H., Altamirano, N., Calzada, R. (1997) Escala breve de valoración psiquiátrica para niños (BPRS-C) Uso en diabetes insulino dependiente. *Acta pediátrica de México*; 18(5);203-207
- Moore, G., Cohn, J., & Campbell, S. (2001). Infant affective responses to mother's still face at 6 months differentially predict externalizing and internalizing behaviors at 18 months. *Developmental Psychology*, 37, 706–714.
- Moran, G. (2009). Mini-MBQS-V Revised Mini-MBQS 25 item for video coding. *Unpublished instrument. The Selected Works of Greg Moran*. Retrieved from <http://works.bepress.com/gregmoran/49>

- Munk-Olsen, T., Laursen, T., Pedersen, C., Mors, O., & Mortensen, P. (2006). New parents and mental disorders: A population-based register study. *Journal of the American Medical Association*, 296(21), 282–2589.
- Muratori & Maestro. (2007). Autism as a downstream effect of primary difficulties in intersubjectivity interacting with abnormal development of brain connectivity. *International Journal for Dialogical Science*, 2 (1), 93-118.
- Murray, L., Cooper, P., & Hipwell, A. (2003). Mental health of parents caring for infants. *Archives of Women's Mental Health*, 6(Supplement 2), 71–77.
- Murray, L. (1992). The impact of postnatal depression on infant development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 33, 543-561.
- Murphy, C. & Messer, D. (1977). Mothers, infants and pointing: A study of gesture. In: H.R. Schaffer (Ed.), *Studies in Mother-Infant Interaction*. London: Academic Press.
- Nagy, E. (2011). The newborn infant: a missing stage in developmental psychology. *Infant Child Development*. 20: 3–19.
- Narvaez, D., Panksepp, J., Schore, A., Gleason, T. (2013). *Evolution, Early Experience and Human Development: From Research to Practice and Policy*. New York, NY: Oxford University Press.
- Nelson, C (2001). *The development and neural bases of face recognition*. *Journal of Child Development*, 10: (1-2), 3-18.
- Noll, L., Mayes, L., Rutherford, H. (2012) Investigating the impact of parental status and depression symptoms on the early perceptual coding of infant faces: An event-related potential study. *Social Neuroscience*, 7 (5), 525-536.
- Norr, K., Roberts, J. & Freese, U. (1989). Early postpartum rooming-in and maternal attachment behaviors in a group of medically indigent primiparas. *Journal of Nurse-Midwifery*, 34 (2), 85-91.
- Norton, D. & Stark, L. (1971). Eye movements and visual perception. *Scientific American* 224, 35–43.
- Nover, A., Shore, M., Timberlake, E., & Greenspan, S. (1984). The relationship of maternal perception and maternal behavior: A study of normal mothers and their infants. *American Journal of Orthopsychiatry*. 54 (2), 210-223.
- O'Connor K, Hamm J., Kirk, J. (2007) Neurophysiological responses to face, facial regions and objects in adults with Asperger's syndrome: An ERP investigation. *International Journal of Psychophysiology*: 63:283–293.
- Olson, M., & Hwang, C. (2001). Depression in mothers and fathers of children with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 45(6), 535-543.
- Oppenheim, D., Koren-Karie, N., Dolev, S., & Yirmiya, N. (2009). Maternal insightfulness and resolution of the diagnosis are associated with secure attachment in preschoolers with autism spectrum disorders. *Child Development*, 80(2), 519-527.

- Osterling, J. A., & Dawson, G. (1994). Early recognition of children with autism: A study of first birthday home videotapes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(3), 247–257.
- Pacheco, J., Beevers, C., Benavides, C., McGeary, J., Stice, E., Schnyer, D. (2009). Frontal-Limbic White Matter Pathway Associations with the Serotonin Transporter Gene Promoter Region (5-HTTLPR) Polymorphism. *The Journal of Neuroscience*, 29 (19) 6229-6233.
- Panksepp, J., and Watt, D. (2011). Why does depression hurt. Ancestral Primary-Process Separation- Distress (PANIC/GRIEF) and Diminished Brain Reward (SEEKING) processes in the genesis of depressive affect. *Psychiatry* 74, 5–13.
- Pederson, D., Moran, G. (1995). Appendix B. Maternal Behavior Q-set. En E. Waters, B.E. Vaughn, G., Posada, K., Kondo-Ikemura (Eds.) *Caregiving, cultural, and cognitive perspectives on secure-base behavior and working models: New Growing Points of Attachment Theory and Research*. Monographs of the Society for Research in Child Development 60, (pp. 247-254).
- Pederson, S., Moran G., Sitko, C., Campbell, G., Ghesquire, K., Acton, H. (1990). Maternal sensitivity and the Security of Infant-Mother Attachment: A Q-Sort Study. *Child Development*, 61 (6), 1974-1983.
- Picton, T., Hillyard, S. (1988) Endogenous event related potentials. In: Picton, TW., editor. *Handbook of electroencephalography, clinical neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier: p. 361-426.
- Piven, J., Palmer, P., Jacobi, D., Childress, D., & Arndt, S. (1997). Broader autism phenotype: Evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *American Journal of Psychiatry*, 154, 185–190.
- Porges, S., and Furman, S. (2011). The early development of the autonomic nervous system provides a neural platform for social behavior: a polyvagal perspective. *Infant Child Development* 20, 106–118.
- Posada, G., Kaloustian, G., Richmond, M., & Moreno, A. (2007). Maternal secure base support and preschoolers' secure base behavior in natural environments. *Attachment and Human Development*, 9 (4), 393-411.
- Posada, G., Moreno, A., & Richmond, M. K. (1998). *The maternal behavior for preschoolers Q-set*. Unpublished manuscript, Department of Child Development and Family Studies, Purdue University, West Lafayette, IN.
- Proverbio, A., Brignone, V., Matarazzo, S., Del Zotto, M., Zani, A. (2006). Gender and parental status affect the visual cortical response to infant facial expresión. *Neuropsychologia*, 44, 2987-2999.
- Pruce, A., Allison, T., Gore, J., & McCarthy, G. (1995). Face sensitive regions in human extrastriate cortex studied by functional MRI. *Journal of Neurophysiology*, 74 (3), 1192–1199.
- Purhonen, M., Kilpelainen-Lees, R., Paakkonen, A., Ypparila, H., Lehtonen, J., Karhu, J. (2001). Effects of maternity on auditory event-related potentials to human sound. *Neuroreport*, 17(12), 2975–2979.
- Purhonen, M., Paakkonen, A., Ypparila, H., Lehtonen, J., & Karhu, J. (2001).

- Dynamic behavior of the auditory N100 elicited by a baby's cry. *International Journal Psychophysiology*, 41(3), 271–278.
- Reddy, V. (2008). *How Infants Know Minds*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Ritter, W., & Ruchkin, D. S. (1992). A review of event-related potential components discovered in the context of studying P3. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 658, 1–32.
- Rivers, J. W., & Stoneman, Z. (2008). Child temperaments, differential parenting, and the sibling relationships of children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(9), 1740–1750.
- Rossion B, Gauthier I (2002). How does the brain process upright and inverted faces? *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*: 1:63–75.
- Rutgers, A.H., Van Ijzendoorn, M.H., Bakermans-Kranenburg, M.J., Swinkels, S.H.N. (2007) Autism and Attachment. *Autism*, 11 (2), 187-200.
- Rutherford, H. & Mayes, L. (2011). Primary maternal preoccupation: Using neuroimaging techniques to explore the parental brain. *Psyche*, 65, 973–988.
- Rutter, M. (1978). Diagnosis and definition of childhood autism. *Journal of Autism and Child Schizophrenia*, 8, 139-161.
- Rutter, M. (2005). Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatrica*. 94, 2–15
- Sabol, S., Hu, S., Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics* 103: 273–279.
- Sackeim, H.A., Gur, R.C., & Saucy, M.C. (1978). Emotions are expressed more intensely on the left side of the face. *Science*, 202, 434-436.
- Sadeh, B., Podlipsky, J., Zhdanov, A., Yovel, G. (2010). *Event-related potential and functional MRI measures of face-selectivity are highly correlated: a simultaneous ERP-fMRI investigation*. *Human Brain Mapping*, 31: 1490-1501.
- Saemundsen, E., Magnusson, P., Georgsdottir, I., Egilsson, E., Rafnsson, V. (2013). Prevalence of autism spectrum disorders in an Icelandic birth cohort. *BMJ open* 3 (6), 1-15
- Sameroff, A. J. (2009). The transactional model. In A. J. Sameroff (Ed.), *The transactional model of development: How children and contexts shape each other*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Sander, L. (2008). *Living Systems, Evolving Consciousness and the Emerging Person: A Selection of Papers from the Life Work of Louis Sander, Amadei and I. Bianchi* New York; London: The Analytic Press.
- Sandler, L. (1970). Regulation and organization of behavior in the early infant-caretaker system. In: R. Robinson (Ed.), *Brain and Early Behavior*. London: Academic Press.
- Schopler, E., Reichler, J., & Renner, B. (1988). *The Childhood Autism Rating Scale (C.A.R.S.)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Schultz, R. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: The role

- of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2–3), 125–141.
- Schupp, H. T., Junghöfer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2004). The selective processing of briefly presented affective pictures: An ERP analysis. *Psychophysiology*, 41, 441–449.
- Seifritz, E., Esposito, F., Neuhoff, J. G., Lüthi, A., Mustovic, H., Dammann, G. (2003). Differential sex-independent amygdala response to infant crying and laughing in parents versus nonparents. *Biological Psychiatry*, 54, 1367–1375.
- Shanon, R., Patrick, C., Venables, N., He, S. (2013) ‘Faceness and affectivity’ Evidence from genetic contributions to distinct components of electrocortical response to human faces. *Neuroimage* 83, 609-615.
- Shih, J., Chen, K., Ridd, M. (1999) Monoamine oxidase: From genes to behavior. *Annual Revision of Neuroscience*, 22, 197-217.
- Siller, M., & Sigman, M. (2002). The behaviors of parents of children with autism predict the subsequent development of their children’s communication. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(2), 77–89.
- Siller, M., & Sigman, M. (2008). Modeling longitudinal change in the language abilities of children with autism: Parent behaviors and child characteristics as predictors of change. *Developmental Psychology*, 44(6), 1691–1704.
- Sjöberg, R. L., Ducci, F., Barr, C. S., Newman, T. K., Dell’osso, L., Virkkunen, M., & Goldman, D. (2008). A non-additive interaction of a functional MAO-A VNTR and testosterone predicts antisocial behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(2), 425–430.
- Small J., DeMyer M., Milstein V. (1971) CNV responses of autistic and normal children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*: 1:215–231.
- Sroufe, L., Carlson, E., Levy, A., Egeland, B. (1999). Implications of attachment theory for developmental psychopathology. *Development and Psychopathology* 11, 1-13
- Sroufe, L., Egeland, B., Carlson, E., Collin, W. (2005) *The development of the person: The Minnesota study of risk and adaptation from birth to adulthood*. Guilford: New York.
- Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., Andersson, L., Gillberg, I., Jakobsson, G., & Bohman, M. (1989) A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 405–416.
- Stern, D. (1977). *The first relationship: Infant and mother*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Stern, D. (1985). *The Interpersonal World of the Infant: A View from Psychoanalysis and Developmental Psychology*. New York: Basic Books.
- Stern, D. (2000). *The Interpersonal World of the Infant: A View from Psychoanalysis and Development Psychology*, 2Edn., New York, NY: Basic Books.

- Stern, D. (2010). *Forms of Vitality: Exploring Dynamic Experience in Psychology, the Arts, Psychotherapy and Development*. Oxford: Oxford University Press.
- Strathearn, L., Mayes, L., (2010). Cocaine addiction in mothers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187 (1), 172-183.
- Strathearn, L., Fonagy, P., Amico, J., Montague, P.R. (2009). Adult attachment predicts maternal brain oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology*, 34 (13), 2655-2666.
- Striano, T., & Reid, V. M. (2006). Social cognition in the first year. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 471-476.
- Stuart, S. (2010). *Enkinaesthesia, biosemiotics and the ethiosphere*, in Signifying Bodies: Biosemiosis, Interaction and Health, eds S. J. Cowley, J. C. Major, S. V Steffensen, and A. Dinis (Braga: The Faculty of Philosophy, Braga Portuguese Catholic University, 305–330.
- Swain, J., Tasgin, E., Mayes, L., Feldman, R., Constable, R., Leckman, J. (2008) Maternal brain response to own baby-cry is affected by cesarean section delivery. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 49 (10) 1042-1052.
- Tantam D, Monaghan L, Nicholson H, Stirling J. Autistic children's ability to interpret faces (1989). A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*: 30: 623–630.
- Tarabulsky, G., Provost, M., Bordeleau, S., Trudel-Fitzgerald, C., Moran, G., Pederson, D., Trabelsi, M., Pascal-Lemelin, J., Pierce, T. (2009). Validation of a short version of the maternal behaviour Q-set applied to a brief video record of mother–infant interaction. *Infant Behaviour and Development*: 32: 132–136.
- Tomasello, M. (1999) *The Cultural Origins of Human Cognition*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Torro Alves, N., Fukusima, S.S., Aznar-Casanova, J.A. (2008) Models of brain asymmetry in emotional processing. *Psychology & Neuroscience*, 1(1), 63-66.
- Treister R, Pud D, Ebstein R. (2009). Associations between polymorphisms in dopamine neurotransmitter pathway genes and pain response in healthy humans. *Pain* 147: 187–193.
- Threvarthen, C. (1979). Communication and cooperation in early infancy: A description of primary intersubjectivity. En: M.M. Bollowa (Ed.), *Before Speech: The Beginning of Interpersonal Communication*. New York: Cambridge University Press.
- Trevarthen, C. (1986). *Development of intersubjective motor control in infants*, in Motor Development in Children: Aspects of Coordination and Control, eds M. G. Wade and H. T. A. Whiting (Dordrecht, Martinus Nijhof), 209–261.
- Trevarthen, C. (2012). *Embodied human intersubjectivity: Imaginative agency, to share meaning* in Cognitive Semiotics 4, The Intersubjectivity of Embodiment, 6–56.
- Trevarthen, C., Delaffield-Butt, J. (2013). Autism as a developmental disorder in intentional movement and affective engagement. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7 (49), 1-16.

- Tronick, E., Als, H., Adamson, I., Wise, S., Brazelton, T. (1978) The infant's response to entrapment between contradictory messages in face-to-face interaction. *Journal of American Academy of Child Psychiatry* 17: 1-13.
- Tronick, E. Z., & Cohn, J. F. (1989). Infant-mother face-to-face interaction: Age and gender differences in coordination and the occurrence of miscoordination. *Child Development*, 60, 85-92.
- Tronick, E., Ricks, M., and Cohn, J. (1982). Maternal and infant affective Exchange: Patterns of adaptation. En: T. Field and A. Fogel (Eds.), *Emotion and Early Interaction* (pp. 83-100). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Tronick, E. Z. (2005). *Why is connection with others so critical? The formation of dyadic states of consciousness and the expansion of individuals' states of consciousness: coherence governed selection and the co-creation of meaning out of messy meaning making.* En J. Nadel, & D. Muir (Eds.), *Emotional development* (pp. 293-315). New York: Oxford University Press.
- Valentine T. (1988). Upside-down faces: A review of the effect of inversion upon face recognition. *British Journal of Psychology*: 79:471-491.
- Van Hooste, A., & Maes, B. (2003). Family factors in the early development of children with Down syndrome. *Journal of Early Intervention*, 25, 296-309.
- Van Ijzendoorn, Rutgers, A., Bakermans-Kranenburg, M., Swinkels, S., Van Daalen, D., Dietz, C., Naber, F., Buitelaar, J., Van Egeland, H. (2007). Parental Sensitivity and Attachment in Children with Autism Spectrum Disorder: Comparison With Children with Mental Retardation, With Language Delays and With Typical Development. *Child Development*, 78, 597-608.
- Viding E, Blakemore, S. (2007). Endophenotype approach to developmental psychopathology: Implications for autism research. *Behavior Genetics*: 37:51-60.
- Waters, E. (1987). Attachment Q-set (Version 3). Retrieved from <http://www.johnbowlby.com>.
- Waters, H. S., Rodrigues, L.M., & Ridgeway, D. (1998). Cognitive underpinnings of narrative attachment assessment. *Journal of Experimental Child Psychology*, 71, 211-234.
- Webb, S., Dawson, G., Bernier, R., Panagiotides, H. (2006). ERP of Atypical Face Processing in Young Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 881-890.
- Wolf, J. M., Tanaka, J. W., Klaiman, C., Cockburn, J., Herlihy, L., Brown, C., et al. (2008). Specific impairment of face processing abilities in children with autism spectrum disorder using the Let's face it! skills battery. *Autism Research*, 1(6), 329-340.
- Yirmiya N, Pilowsky T, Tidhar S, Nemanov L, Altmark L, Ebstein R. (2002). Family-based and population study of a functional promoter-region monoamine oxidase A polymorphism in autism: possible association with IQ. *American Journal of Medicine and Genetics*: 114: 284-287.
- Yovel, G., Sadeh, B., Podlipsky, I., Hendler, T., Zhdanov, A. (2008). The face-

selective ERP component (N170) is correlated with the face-selective areas in the fusiform gyrus (FFA) and the superior temporal sulcus (STS) but not the occipital face area (OFA): a simultaneous fMRI-EEG study. *Journal of vision*, 8 (6): 401.

Zhao, Q., Tang, Y., Chen, S., Lyu, Y., Curtin, A., Wang, J., Sun, J., & Tong, S. (2015). Early perceptual anomaly of negative facial expression in depression: An event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 45, 435-443.

10. ANEXOS

ADI-R (2000)

Enero 2001

*Entrevista para Diagnóstico de Autismo-*Revisión**

ADI-R

(Versión del 2000)

Esta entrevista debiera usarse junto con el manual que la acompaña (Rutter, M.,
Le Couteur, A., and Lord, C.)

Por

Ann LeCouteur, M.D.

Catherine Lord, Ph.D.

Michael Rutter, M.D., FRS

Traducido al español por

Valeria Nanclares

Edición de investigación

(Pre-publication research edition)

Maternal Behavior for Preschoolers Q-Set

- 1 Nota o se da cuenta cuando el niño/a sonrío y vocaliza
- 2 No se da cuenta de las señales de malestar del niño/a
- 3 Participa en el juego del niño/a. Por ejemplo: Juega en el piso, corre con él/ella.

Bajo: Únicamente supervisa, se queda sentada.

- 4 Inicia acercamiento y contacto físico, no siempre espera a que el niño/a lo haga.

Bajo: El niño es quien principalmente inicia las interacciones cercanas.

- 5 Las interacciones con el niño/a ocurren casi exclusivamente a distancia.

Bajo: Existe balance apropiado entre interacciones a distancia y contacto físico cercano.

- 6 Las interacciones son apropiadamente vigorosas y emocionantes a juzgar por las respuestas del niño/a.

Bajo: Las interacciones no son lo suficientemente emocionantes o son demasiado abrumadoras.

- 7 Sólo responde a señales del niño/a que son frecuentes, prolongadas o intensas.

(Por

ejemplo, la mamá sólo responde cuando el niño aumenta o mantiene las

señales).

- 8 Cuando el niño quiere hacer algo que la mamá no quiere que haga, ella dirige hábilmente al niño/a hacia una actividad diferente.

Bajo: No es hábil para re-dirigir al niño; conduce a un conflicto innecesario

9 Responde consistentemente a las señales del niño/a.

10 Saluda al niño/a cuando ingresa nuevamente a alguna habitación.

11 No prepara o negocia la hora de salida. La mamá es abrupta.

Bajo: Es hábil para preparar al niño para negociar la hora de salida.

12 Cuando participa en actividades con el niño/a, la mamá determina el contenido y el paso de las actividades.

Bajo: Lo deja conducir y organizar las actividades.

13 Se irrita con las demandas del niño/a. (Note la información de la entrevista incluyendo comentarios sobre las demandas del cuidado de crianza).

14 Fastidia al niño/a.

15 Hace que el niño/a sienta que es exitoso para resolver tareas o realizar actividades.

Bajo: Es indiferente o negativa respecto a los logros del niño.

16 Disfruta el contacto físico con el niño/a.

Bajo: Es torpe y se encuentra incómoda durante las interacciones íntimas con el niño.

17 No interactúa mucho con el niño/a.

Bajo: Frecuentemente interactúa con el niño.

18 Considera las necesidades del niño/a cuando organiza el ambiente.

- 19 Percibe el comportamiento negativo del niño/a como un rechazo hacia ella; toma el mal comportamiento como algo personal.
- 20 Fomenta que el niño/a interactúe/juegue con otros niños.
Bajo: Parece indispuesta o indiferente en llevar a su hijo a interactuar/jugar con otros niños.
- 21 Cuando el niño/a regresa con ella, la mamá no es responsiva o actúa como si siguiera en el trabajo.
Bajo: La mamá es cariñosa con el niño.
- 22 La mamá empuja al niño/a a realizar actividades que él no quiere hacer.
Bajo: Sugiere y promueve actividades sin forzar al niño/a a realizarlas.
- 23 Frecuentemente usa prohibiciones verbales (ej. “no”).
- 24 Es conocedora/perspicaz del comportamiento del niño/a.
Bajo: El comportamiento del niño no concuerda con las descripciones de la madre o éstas no añaden mucho a cómo el observador entiende al niño.
- 25 Idealiza al niño/a, no reconoce aspectos negativos.
- 26 Critica al niño/a cuando se lo describe al observador.
- 27 Responde a las ofertas ordinarias de atención. Por ejemplo cuando el niño/a no está molesto (vocaliza, ríe, trata de alcanzarla).
- 28 Es sobre controladora e intrusiva en interacciones con el niño/a. Ej. Da instrucciones excesivas o re-orienta físicamente al niño.
Bajo: Proporciona asistencia cuando es necesario. Las intervenciones físicas son suaves.

29 Es “dura” en sus interacciones afectivas con el niño/a.

Medio: Interacciones afectivas planas.

Bajo: La mamá interactúa cálidamente con el niño.

30 La mamá se comporta como parte de un equipo, sus intercambios con el niño/a son armoniosos

Bajo: No es suave en intercambios con el niño, por el contrario: es abrupta y crea conflicto innecesario.

31 Cuando el niño/a expresa afectos positivos, la madre se une.

Bajo: No responde a las expresiones afectivas positivas del niño.

32 Proporciona juguetes apropiados para la edad del niño/a.

33 No parece estar genuinamente inmersa en el juego del niño/a.

Bajo: Parece interesada/entretenida con el juego del niño.

34 Alaba al niño/a por cosas que él/ella hace.

Bajo: No se da cuenta o no señala los éxitos del niño.

35 Señala e identifica cosas interesantes en el entorno del niño/a.

36 Se basa en lo que el niño/a enfoca su atención.

37 Prepara verbalmente al niño/a para salir (ej. visita al parque). Habla acerca de cosas divertidas que podrían hacer o cosas emocionantes que podrían suceder. Involucra al niño/a en la preparación.

Bajo: No prepara al niño. El niño es meramente dado por sentado.

38 Muestra afecto acariciando al niño/a.

Medio: No hay expresiones de afecto

Bajo: El afecto no se expresa físicamente.

- 39 No estructura las actividades del niño/a de forma que garantice su éxito.

Bajo: Prepara al niño/a para el éxito.

- 40 Se encuentra “dos pasos adelante del niño/a”, anticipa potenciales situaciones conflictivas y hace algo para prevenir su avance.

Bajo: Deja al niño meterse en situaciones conflictivas: Necesita intervenir para re-orientar las actividades del niño/a.

- 41 Las visitas al parque se interrumpen debido a que el niño/a tiene sed, hambre, está aburrido o sucio.

Bajo: Anticipa las necesidades del niño/a, ej. Le lleva algunos juguetes, un bocadillo, un suéter, pañales.

- 42 Toma en cuenta medidas de seguridad, ej. Explica o advierte al niño/a acerca de cómo tirarse por la resbaladilla, revisa el equipo de seguridad, si el niño recoge algo, la mamá lo revisa.

Bajo: Parece no preocuparse sobre medidas de seguridad.

- 43 Le enseña al niño/a nombres de objetos, etiquetas, actividades; es instructiva.

Bajo: No nombra objetos ni actividades para el niño/a.

- 44 Cuando el niño/a le muestra algo con lo que está jugando, ella le hace preguntas, comenta positivamente y alienta al niño/a a hacer algo con eso.

Bajo: No parece interesada, le dice al niño/a que juegue con eso o que lo suelte (Por ejemplo: “Déjalo a un lado).

45 Cuando ayuda al niño/a, la madre no resuelve problemas por él, pero lo guía paso a paso hacia soluciones.

Bajo: Proporciona pistas que no ayudan, o resuelve el problema por el niño/a.

46 Le dice al niño/a qué hacer, de manera innecesaria.

Bajo: La madre hace preguntas o presenta opciones a manera de guía.

47 La madre sugiere actividades que no son tentadoras para el niño/a o simplemente no sugiere nada.

Bajo: Sugiere actividades imaginativas y atractivas.

48 La madre permite que el niño/a esté apropiadamente sucio/a y/o desaliñado/a.

Bajo: Prohíbe que el niño continúe con la actividad si es que éste pierde el aliño (si se bate).

49 Tiene expectativas realistas acerca del auto-control del niño/a.

50 La madre parece incómoda cuando el niño/a se distancia de ella. No deja que el niño se aparte, pues rápidamente lo llama de vuelta.

Bajo: Deja que el niño/a se aparte a una distancia segura.

51 Facilita de manera delicada que el niño/a explore para después regresar con ella.

Bajo: No se muestra interesada ni cariñosa cuando el niño/a regresa; no alienta que el niño salga.

- 52 Se asegura de que el niño/a explore juguetes disponibles o actividades (incluyendo a sus pares).
Bajo: Permite al niño/a permanecer en una actividad/juguete solamente, de manera que se aburre o deambula.
- 53 Existe una buena resolución de la interacción con el niño/a, la interacción concluye cuando está satisfecho/a (Considera también la terminación de interacciones que el niño/a está disfrutando).
- 54 Sus interacciones con el niño/a se orientan hacia los objetos (ej. juguetes, comida).
- 55 Cuando ocurren accidentes, la madre inmediatamente va con el niño/a para revisar qué sucedió.
Bajo: No va inmediatamente con el niño/a; descarta la importancia del incidente, sin revisar le pide al niño/a que no lllore y que siga jugando.
- 56 Cuando el niño/a llora o da señales, la madre se tarda en responder o revisar qué está pasando.
Bajo: Responde o revisa prontamente que sucede con el niño/a.
- 57 Cuando el niño/a está decepcionado/molesto/a, la madre o lo ignora, o no es hábil para calmarlo/a y hacerlo/a que regrese a jugar.
Bajo: Es hábil para calmar al niño/a rápidamente y reorientarlo/a a sus actividades.
- 58 La madre frecuentemente cumple con los deseos del niño/a.

Bajo: Activamente se opone a los deseos del niño/a.

- 59 Si el niño/a tiene miedo, pena o algo (ej. está de visita en otro lado, realiza alguna actividad con animales), la madre lo calma y le explica que nada pasará, “está bien mi vida”/ “tu mamá está contigo” o levanta al niño/a.

Bajo: O no intenta tranquilizar al niño/a, o sus intentos son poco hábiles, negligentes e ineptos.

- 60 La madre es crítica con el niño/a y llega a molestarse, le dice: “eres torpe, que dije que no....”

Bajo: Paciente y comprensiva.

- 61 Parece estar pendiente del niño/a, aún cuando no esté en la misma habitación o área.

- 62 Si el niño/a llora o está molesto porque ocurrió un accidente, la mamá lo abraza hasta que se calme y esté listo/a para bajarse.

Bajo: Lo suelta muy pronto o el comportamiento del niño indica que la madre tardó demasiado tiempo en responder.

- 63 Exagera o se aflige si el niño/a se involucra en comportamientos levemente riesgosos o inseguros.

Bajo: Mantiene la calma y saca al niño/a de problemas

- 64 Responde prontamente a las señales del niño/a (vocalizaciones, sonrisas).

- 65 Es estricta y rígida cuando se rompen las reglas.

Bajo: Flexible y comprensiva cuando se rompen las reglas.

- 66 La madre le dice al niño/a que no haga algo y después lo deja hacerlo.

Bajo: Hace cumplir las reglas que ella establece.

67 Cuando establece reglas y prohíbe alguna actividad al niño/a, explica las razones.

Bajo: Le dice al niño/a las reglas sin explicaciones/ razonamientos.

68 En el establecimiento de límites, la madre negocia con el niño/a hasta alcanzar una solución mutuamente satisfactoria.

Bajo: Establece límites unilateralmente, el niño no tiene voz.

69 Abrumada por las demandas de cuidado.

70 Responde duramente frente al comportamiento riesgoso o inseguro o castiga al niño/a.

Bajo: La madre se comporta de manera firme y clara, explicando claramente los límites/reglas.

71 Sigue al niño/a o se mueve a una mejor ubicación para supervisar/monitorear cuando el niño/a se mueve de un lugar a otro.

Bajo: Pierde de vista la localización del niño/a.

72 Es capaz de no perder de vista al niño/a a pesar de involucrarse en otras actividades que requieren su atención, ej. mantener una conversación con el observador, otras mamás, otros eventos.

Bajo: Frecuentemente distraída por otras demandas de atención.

73 El nivel de supervisión es sensible a las circunstancias y al contexto.

Bajo: La supervisión es inapropiada.

74 La madre merodea, ej. Se involucra en las actividades del niño/a incluso cuando no es necesario.

Bajo: Balancea su rol como supervisora y participante en las actividades del niño/a.

75 Intenta involucrar al niño/a en juegos o actividades que obviamente rebasan su capacidad actual.

76 Las respuestas de la madre a iniciativas del niño/a (ej. proximidad, búsqueda, sonrisas, brazos abiertos, vocalizaciones) a veces son incompletas o insatisfactorias.

Bajo: Las iniciativas del niño/a siempre son respondidas de manera completa y satisfactoria.

77 A menudo usa a algún hermano o a la televisión para mantener ocupado al niño/a.

78 Minimiza la importancia de las señales del niño/a, la madre falla en ver las cosas desde el punto de vista del niño/a.

Bajo: Le da el peso necesario a las señales del niño/a; la madre es empática.

79 Acepta la expresión de las emociones negativas del niño/a.

Bajo: Parece incómoda o irritada; intenta restringir la expresión de sentimientos negativos.

80 Rara vez le habla directamente al niño/a.

81 La madre le expresa al niño/a que está pasando un buen rato con él.

Bajo: Se nota que la madre no está disfrutando.

82 Modela o pone en palabras diferentes sentimientos/emociones por las cuales el niño/a podría estar pasando, ej., cuando el niño/a se desliza por la resbaladilla, la madre dice: "yupi" o cuando el niño escala, la madre dice: "arriba, arriba".

Bajo: No modela/ pone en palabras reacciones emocionales.

83 Abandona la habitación sin ninguna especie de señal o explicación al niño/a (por ejemplo: "regreso en un momento").

84 No permite que estados emocionales (positivos o negativos) desorganicen el comportamiento del niño/a, proporciona límites.

Bajo: Permite que el niño/a se desorganice debido a sus estados emocionales, ej.: muy peleonero, muy frustrado.

85 Las interpretaciones de las señales del niño/a parecen sesgadas o poco objetivas.

Bajo: Las señales son interpretadas basándose en las necesidades del niño/a en ese momento o en lo que la madre conoce de él/ella.

86 Pregunta o habla con el niño acerca de sus sentimientos o experiencias durante el juego.

Bajo: No atiende al componente emocional del juego.

87 Es expresiva durante la interacción con el niño/a.

Bajo: Tiene afecto plano durante la interacción con el niño/a.

88 La madre es siempre accesible para el niño/a.

Bajo: A menudo es inaccesible para el niño/a.

89 Está preocupada con la entrevista, de manera que pierde señales/oportunidades para la interacción con el niño/a.

90 Si no se encuentra entre 2 y 3 metros de distancia con el niño, la madre mantiene contacto activo hablándole.

Bajo: Permite que el niño/a vaya lejos sin mantener comunicación.

Screeningquestionnaire

La "FAMILIA" significa solamente su madre, padre, hermanos, hermanas (incluyendo medio-hermano(a)s) o hijos biológicos. No considere a otros parientes al contestar estas preguntas. Por favor conteste cada pregunta. Si una pregunta no aplica usted, marque NO.

Fecha de hoy

M	M

D	D

Y	Y

Page 1. Screening Questionnaire identification label
Pág 1. Etiqueta de identificación del Cuestionario de Tamizaje

¿Alguna vez ha participado en un estudio genético?

Sí *¡Si usted ya ha participado en ESTE estudio, gracias!*

No **Por favor no llene este formulario más de una vez.**

No sabe

¿Sexo?	¿Usted fue adoptado?	¿Se considera usted de descendencia hispana o latina?
Hombre <input type="radio"/>	Sí <input type="radio"/>	Sí <input type="radio"/>
Mujer <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
	No sabe <input type="radio"/>	No sabe <input type="radio"/>

¿De qué raza se considera usted?	¿Cuántos años tiene?	¿Cuál es su código postal?	¿En qué año nació su madre?	¿En qué año nació su padre?
Indio Americano / Nativo de Alaska	<input type="radio"/> 0 0	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0
Asiático	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 1
Hawaiano / Islas del Pacífico	<input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 2
Africano Americano / Negro	<input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 3
Blanco	<input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 4
Más de una raza	<input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 5
Otra / No sabe	<input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 6
	<input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 7
	<input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 8
	<input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 9
		No sabe <input type="radio"/>	No sabe <input type="radio"/>	No sabe <input type="radio"/>

Pertenencia étnica (marque todos los que apliquen)	Usted	Madre	Abuela materna	Abuelo materno	Padre	Abuela paterna	Abuelo paterno
Caucásico, europeo, anglosajón, eslavo, escandinavo, ruso, europeo norteño, europeo occidental, mediterráneo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Africano-americano, afro-caribeño, africano sub-sahariano	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Africano del noroeste, mediterráneo africano, sahariano, sudanés norteño, argelino, egipcio, libio, marroquí, tunecino	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hispano, latino, puertorriqueño, mexicano, filipino	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Asiático del sureste, chino del sur, vietnamita, hmong, malasio, balinés, tailandés, indonesio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Todo tipo de asiático, chino norteño, indio, coreano, japonés, turco, armenio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Indio americano (indígena Norte. Centro y Sudamérica)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ashkenazi o judío-español, amish de la vieja orden, sardo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Isleño pacífico, indígena australiano	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
No sabe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Por favor, complete todos los reactivos Así ● NO Así: ☒ ☑ ☒ ☒

PREs, sensibilidad materna y MAOA en madres de niños con autismo

	En toda su vida		Usted		Su familia	
	Sí	No	Sí	No	No sabe	
1. ¿Ha tenido alguna vez un periodo de tiempo que duró 3 días o más en el que usted se sintió inusualmente alegre, irritable, enérgico o hiperactivo, tanto, que se sintió o actuó de una manera que era claramente diferente a su carácter normal?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2. ¿Ha tenido alguna vez un periodo de tiempo que duró 3 días o más en el cual usted no necesitó mucho sueño (o nada de sueño) sin sentirse cansado, o aún tuvo más energía de lo normal?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. ¿ Durante ese mismo tiempo (1 ó 2) habló más de lo normal? ¿Hizo muchas más actividades o tareas que lo usual, o hizo cosas que pudieron haberlo metido en problemas o hizo cosas que usted no haría normalmente? (ejemplos: hipersexualidad, gastos excesivos, inversiones absurdas, otros comportamientos aventurados o imprudentes).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. ¿Alguna vez ha sido diagnosticado con trastorno bipolar (o trastorno maniaco depresivo)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. ¿Alguna vez ha recibido medicación psiquiátrica u otro tratamiento psiquiátrico para los problemas enumerados en las preguntas 1 a 4?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. ¿Alguna vez tuvo un periodo de tiempo en el que escuchó voces cuando nadie estaba realmente presente, tuvo visiones o vio cosas que otra gente no podía ver?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. ¿Alguna vez ha tenido creencias o ideas que otra gente no compartió con usted o que luego descubrió que no eran verdaderas? (Ejemplos: personas intentando dañarlo, algo afuera que usted controlaba con sus pensamientos, pensar que usted tiene problemas únicos o extraordinarios, o una creencia de que la tv o la radio le enviaban mensajes especiales).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8. ¿Alguna vez ha tenido un periodo de tiempo en el cual su cuerpo se atoró en una posición de modo que usted no pudo moverse, actuó de cierta manera en que otras personas pensaron que extraña o inadecuada o dijo cosas que no tenían ningún sentido?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9. ¿Alguna vez ha sido diagnosticado con esquizofrenia?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10. ¿Alguna vez ha recibido medicación psiquiátrica u otro tratamiento psiquiátrico para los problemas enumerados en las preguntas 6 a 9?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
11. ¿Alguna vez ha tenido una experiencia en la cual repentinamente se sintió muy ansioso o temeroso y en la cual tuvo síntomas físicos como de pánico que se intensificaron en el plazo de 10 minutos? (Ejemplos: palpitaciones rápidas, dolor en el pecho, sensación de falta de aire o estrangulamiento, náuseas, sudor, debilidad, pensar que se volvería loco o moriría).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
11 a. ¿Ha tenido más de un ataque como éstos... y ha tenido un periodo de tiempo de preocupaciones intensas de tener otro ataque que duró por lo menos 1 mes o ha cambiado su comportamiento por lo menos por 1 mes debido a los ataques?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
12. ¿A menudo toma más de 4 bebidas en un día (para las mujeres) o más de 5 bebidas en un día (para los hombres)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
13. ¿Ha estado bajo la influencia del alcohol 3 veces o más en situaciones en donde usted podría haber causado un accidente o lastimado a alguien? (Ejemplos: conduciendo intoxicado, operando maquinaria, haciendo deporte o mientras usó un arma).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
14. ¿Frecuentemente suele tomar más de lo que se ha propuesto o a menudo toma alcohol para "calmar sus nervios"?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
15. ¿Alguna vez ha intentado dejar de tomar o reducir la cantidad que toma pero no ha podido?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
16. ¿Alguna vez le ha molestado que la gente lo critique por su manera de beber?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
17. ¿Alguna vez ha tomado en la mañana para "estabilizar sus nervios" o para quitarse una "cruda"?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
18. ¿Ha fumado más de 100 cigarrillos a lo largo de su vida? Incluya los puros, pipas y tabaco masticable)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				

Por favor, complete todos los reactivos **Así** ● **NO Así:** ☒ ☑ ☐ ☒

PREs, sensibilidad materna y MAOA en madres de niños con autismo

En toda su vida		Sí	Usted	No
19.	¿Alguna vez ha fumado diariamente por un periodo de un mes?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
20.	¿Usualmente fuma su primer cigarrillo durante la primera hora después de levantarse?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
21.	¿Alguna vez ha querido dejar de fumar <u>o</u> ha intentado dejar de fumar pero no ha podido?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
22.	¿Alguna vez se ha sentido deprimido, triste, decaído o desalentado la mayor parte del día, casi diario por 2 semanas o más?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
23.	¿Ha tenido un periodo de 2 semanas o más en el que usted perdió la mayoría o todo el interés en sus actividades normales? (Ejemplos: su trabajo, pasar tiempo con la familia o los amigos, disfrutar sus hobbies, hacer ejercicio o caminar).	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
24.	¿Durante ese periodo (p 22 o p 23) tuvo también sentimientos de minusvalía o culpabilidad, o pasó mucho tiempo con pensamientos de muerte, suicidio o autolesión?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
25.	¿Durante ese periodo (p 22 o p 23) notó un cambio significativo en su apetito, tuvo pérdida o aumento de peso imprevisto, experimentó cambios en su patrón normal de sueño o tuvo dificultades para concentrarse?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
26.	¿Alguna vez ha tenido pensamientos o imágenes repetitivas, mucho más exageradas que preocupaciones normales, que no pudo sacar de su cabeza, que eran intrusivas e incómodas y duraron una hora o más al día?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
27.	¿Alguna vez ha tenido que repetir ciertas conductas una y otra vez por una hora o más al día? (Ejemplos: lavarse las manos o checar las cerraduras una y otra vez, o repetir palabras o contar cosas en su cabeza).	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
28.	¿Alguna vez ha fumado marihuana más de 21 veces en un solo año?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
29.	¿Alguna vez ha usado drogas recreativas (de la calle) o drogas de prescripción más de 10 veces para sentirse bien, conseguir un “viaje” o estar “high”? (Ejemplos: hidrocodona, Tafil®, benzodicepinas, cocaína, heroína, oxicodona, anfetaminas, metanfetaminas o cristal, PCP o alucinógenos)	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
30.	¿Alguna vez ha intentado disminuir su consumo o dejado de consumir drogas y no ha podido?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
31.	¿Alguna vez ha tenido problemas por consumir drogas? (Ejemplos: físicos, emocionales, interpersonales, trabajo, escuela, problemas legales).	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
32.	¿Alguna vez ha experimentado un evento traumático en el que sintió que su vida podía estar en peligro? (Un accidente automovilístico serio o de otro tipo, un desastre natural <huracanes, terremotos>, ser atacado físicamente con un arma <cuchillo o pistola>, sufrir abuso sexual o violación, experimentar un combate de guerra o estar en una zona de guerra, observar una muerte violenta y repentina <homicidio o suicidio>).	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
32 a.	A veces suelen regresar en forma repentina imágenes o recuerdos fuertes de los eventos traumáticos, como pensamientos de los cuales usted no se puede librar como pesadillas repetitivas. ¿A usted le ha sucedido esto?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
32 b.	¿Hizo usted un esfuerzo especial para evitar pensar o hablar de lo que ocurrió o deliberadamente se alejó de las cosas o personas que le recordaban la terrible experiencia?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
32 c.	Después de este evento ¿Tuvo usted algún problema para dormir, dificultades para concentrarse, se tornó inusualmente irritable, tuvo arrebatos de enojo, se sintió demasiado vigilante o asustadizo?	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>