

Psicología Iberoamericana

ISSN: 1405-0943

psicología.iberoamericana@uia.mx

Universidad Iberoamericana, Ciudad de

México

México

Zavala de Ferrer, María

Autismo y Aminoácidos: ¿Ilustra una Relación entre el Sistema Nervioso Central y el Sistema
Periférico?

Psicología Iberoamericana, vol. 14, núm. 1, 2006, pp. 58-70

Universidad Iberoamericana, Ciudad de México

Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=133926960008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

Autismo y Aminoácidos: ¿Ilustra una Relación entre el Sistema Nervioso Central y el Sistema Periférico?

Autism and the Amino Acids: It Illustrates a Relation Between Central Nervous System and Peripheral System?

Maria Zavala de Ferrer*

POSTGRADO DE PSIQUIATRÍA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DEL ZULIA, MARACAIBO-VENEZUELA

Resumen

Los aminoácidos en la dieta influyen en las funciones del sistema nervioso central (SNC). Determinamos aminoácidos plasmáticos en autistas, sujetos con trastorno de déficit de atención, con hiperactividad y epilépticos. El plasma fue analizado por cromatografía líquida de intercambio iónico, y por electroforesis capilar con detección con rayos láser. Isoleucina, leucina y fenilalanina en sujetos autistas, se exhibieron disminuidos; mientras que lisina y glicina aumentados. La glicina sugiere estar relacionada con la hiperactividad. Los valores aumentados de arginina con la epilepsia *per se*, así como la alteración del aminoácido glutamina con el autismo *per se*. Las alteraciones del aspartato, glutamato y GABA podrían relacionarse con el autismo y la epilepsia. Parece existir afectación de neurotransmisión inhibitoria en autismo y en el déficit de atención con hiperactividad y excitatoria en autismo y epilepsia.

Palabras clave: aminoácido, autismo, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, epilepsia

Abstract

The amino acids in the diet influence the functions of the central nervous system. We studied plasma amino acids in people with autism, subjects with attention deficit disorder, with hyperactivity and epileptics. The plasma was analyzed by ion exchange liquid chromatography capillary electrophoresis with laser detection. There were lower levels of isoleucine, leucine and phenylalanine in autistic subjects, while there were higher levels of lysine and glycine. There is a suggestion that increased levels of glycine could be related to hyperactivity; higher values of arginine related to epilepsy *per se*; and the alteration of the amino acid, glutamine, related to autism *per se*. The alterations of aspartate, glutamate and GABA could have a connection with autism and epilepsy. There appears to be an impairment of inhibitory neurotransmission in autism and attention deficit with hyperactivity and excitatory neurotransmission in autism and epilepsy.

Key words: Amino acid. Autism. Attention deficit disorder with hyperactivity.

Epilepsy.

Introducción

El autismo se caracteriza por la alteración en la velocidad de aparición de destrezas físicas, sociales y del lenguaje, por respuestas perceptivas anormales a estímulos sensoriales, por rutinas repetitivas y elaboradas y por trastornos cognitivos (DSM-IV, 1994). Presenta otras entidades nosológicas asociadas como son: hiperactividad, hipooactividad, impulsividad, autoagresi-

edad, heteroagresividad, respuestas paradójicas a los estímulos auditivos, alteraciones del sueño, trastornos de la alimentación y crisis epilépticas.

Entre los factores etiológicos se incluyen los genéticos, enfermedades infecciosas, complicaciones prenatales, perinatales y neonatales, alteraciones inmunohematológicas, estructurales cerebrales, así como también alteraciones metabólicas y bioquímicas, particularmente las relacionadas con neurotransmisores y aminoácidos.

* Contacto: zavalam@cantv.net

En etapas de desarrollo cerebral, el desequilibrio de los aminoácidos, así como otros inbalances nutricionales pueden afectar el desarrollo del mismo, alterando el proceso de maduración funcional y estructural (Zavala *et al.*, 2001).

Existen aminoácidos que actúan como neurotransmisores inhibidores (gamma amino butírico [GABA], taurina y glicina), y excitatorios (aspartato y glutamato), precursores de neurotransmisores (tirosina, fenilalanina y triptófano). La entrada de los aminoácidos al cerebro depende de las características de transporte a través de la barrera hematoencefálica. Por tanto, la captación de la barrera hematoencefálica depende de su concentración plasmática y de la capacidad de los aminoácidos para utilizar los sistemas de transportes, esta capacidad dependerá de las concentraciones relativas de los aminoácidos plasmáticos y la afinidad relativa de los sistemas de transporte (Harper & Yoshimura, 1993), lo que puede influir en el nivel de su producción en el cerebro y, por tanto, en la función de los neurotransmisores específicos (D'Eufemia *et al.*; 1995). El cerebro es muy sensible a los cambios en la concentración de los aminoácidos plasmáticos, incluso a niveles fisiológicos (Hargreaves & Pardridge, 1998), ejemplo de esta sensibilidad es la inhibición de proteínas cerebrales cuando existe hipofenilalanemia y la reversión de esta inhibición al administrarle otros aminoácidos neutros grandes, que compiten con éste por el transporte desde la periferia hasta el cerebro a través de la barrera hematoencefálica. Como el sistema nervioso central depende de la circulación sanguínea para la liberación o recepción de sustratos esenciales, muchos ciclos cerebrales dependen del control nutricional. Por ejemplo, la administración de triptófano a animales o seres humanos aumenta la síntesis de serotonina (Young, 1996). La mayoría de las farmacoterapias que se utilizan en psiquiatría se basan en los mecanismos de acción de los propios neurotransmisores. Por ejemplo, los anti-depresivos actúan sobre los receptores de la neurotransmisión serotoninérgica, incrementando por tanto la acción de la serotonina. El triptófano ha sido utilizado además como antidepresivo y antimaniaco (Van Praag, 1990; McDougle *et al.*, 1993; Young, 1996).

Hallazgos experimentales hacen suponer que existe una importante relación entre la disponibilidad de los precursores o de ciertos neurotransmisores en la dieta y la producción de los mismos en el ámbito cerebral (Perry, *et al.*, 1978; Moreno, *et al.*, 1996; Rolf, *et al.*, 1983; Minderaa *et al.*, 1994; D'Eufemia *et al.*, 1995.)

El estudio de aminoácidos en el síndrome autista es bastante complejo, debido al desconocimiento de

la causa, la presencia de enfermedades asociadas y los factores que podrían alterar las mediciones experimentales. Hasta el momento no existe un hallazgo que sea patognomónico de la enfermedad. Lo que está definido es que la causa del síndrome autista es de origen orgánico y que existen variadas alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso central.

Al realizar estudios de individuos sanos de determinada región y con entidades nosológicas específicas, el perfil de aminoácidos plasmáticos generaría, al promediarlos, las expresiones de los hábitos dietéticos de esa población, así como también los parámetros bioquímicos y genéticos del metabolismo de sus aminoácidos. Así, el objetivo fue determinar el perfil de aminoácidos plasmáticos en una muestra de autistas, sujetos con trastorno de déficit de atención con hiperactividad y epilépticos, con el fin de ilustrar la relación de los aminoácidos con los trastornos estudiados.

Sujetos y métodos

Población en estudio

La muestra consistió en niños y jóvenes de la ciudad de Maracaibo, Venezuela, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 3 y 18 años, divididos en cuatro grupos experimentales. Se investigó sobre las características de los sujetos con autismo, síntomas y entidades patológicas asociadas. Primer grupo: constituido por sujetos autistas ($n=40$) y sujetos sin afecciones neuropsiquiátricas (control, $n=25$) (tabla 3). Segundo grupo: constituido por los sujetos autistas divididos en sus tres variables (autistas con hiperactividad y autistas con convulsiones) de la misma muestra inicial (tabla 4). Tercer grupo: se estudió la comparación de autistas ($n=40$) y sujetos con déficit de atención por hiperactividad (TDAH) ($n=11$) con sujetos sanos ($n=41$) (tabla 5). Cuarto grupo: autistas con epilepsia asociada ($n=15$), pacientes diagnosticados con epilepsia ($n=13$), y el control ($n=18$). Los individuos eran atendidos en el Centro de Atención para Autistas, adscrita al Ministerio de Educación, y de la Fundación Privada Peter Alexander (Fupanaz). Los pacientes epilépticos fueron seleccionados del Hogar Clínica San Rafael, Maracaibo, Venezuela. Solamente se escogieron aquellos individuos epilépticos diagnosticados y autistas que cumplieron con los criterios del DSM IV, excluyéndose aquellos que, mediante evaluación antropométrica, fueron diagnosticados como desnutridos. Se tomó en consideración que para el momento de la toma de muestra sanguínea, los indivi-

duos objeto de estudio no presentasen ninguna afectación gastrointestinal o que estuviesen recibiendo algún medicamento que interfiriera con la absorción de los alimentos; el tratamiento con anticonvulsivos no fue suspendido. Las madres o representantes fueron entrevistados, obteniéndose información general sobre los jóvenes, así como los antecedentes obstétricos y enfermedades de la madre durante el embarazo (tabla 1 y 2). Se solicitó también consentimiento escrito para la inclusión de su representado en el estudio.

El grupo control de niños sanos se obtuvo con niños o jóvenes que acudieron a las consultas clínicas del Instituto de Prevención y Asistencia Social del Ministerio de Educación (IPASME). Se les realizó también evaluación clínica y nutricional, descartándose cualquier afectación neurológica, neuropsiquiátrica, gastrointestinal y nutricional. Igualmente se solicitó autorización escrita de sus padres o representantes legales para la inclusión en el estudio.

Evaluación clínica

Fue realizada por especialistas en cada área, con un examen general que incluyó historia pediátrica, neurológica, psicológica, psiquiátrica y nutricional. La evaluación psicológica incluyó además la aplicación de un instrumento validado para el estudio de la severidad del síndrome autista (Shopler *et al.*, 1986). La evaluación nutricional incluyó además de las mediciones antropométricas, un recordatorio de los alimentos consumidos en las últimas 24 horas, así como la frecuencia de consumo de los alimentos en una semana.

Recolección y procesamiento de la muestra sanguínea

En ayunas, se extrajo sangre por venipuntura antecubital, la muestra fue inmediatamente centrifugada y el plasma sobrenadante fue desproteinizado. Para las muestras del grupo cuatro, utilizamos una técnica diferente de procesamiento y determinación de aminoácidos en el plasma (Paez & Hernández, 2001), mediante el instrumento de electroforesis por capilaridad con detección mediante fluorescencia inducida con rayos láser Meridialysis CZE-LIFD (Modelo R2D2, Mérida, Venezuela). Se utilizó una solución con tampón carbonato y borato. Los datos obtenidos del cuarto grupo fueron analizados utilizando el programa SigmaStat, V. 2.0 user 1992-1995, de Jandel Corporation. Se obtuvo la estadística descriptiva y se aplicó

la prueba no paramétrica de Mann-Whitney Rank Sum Test para conocer las diferencias y significancias entre los valores de las medias, de los grupos experimentales estudiados con respecto al grupo control. En el resto de los grupos el plasma fue desproteinizado (Técnica de Teerlink *et al.*, 1994); y el análisis de aminoácido fue realizado por cromatografía líquida de intercambio iónico utilizando un analizador de aminoácidos LKB modelo 4101, la separación y elución de los aminoácidos utilizando un sistema tampón de citrato de sodio y detección con ninhidrina. Los datos fueron analizados utilizando el sistema de análisis estadístico SAS, el análisis de varianza y significación utilizando la prueba de *t* de Student. En todos los grupos los resultados finales, se expresaron en mmol/L.

Resultados

Clinicos

En el primer grupo estudiado, 65% del grupo de autistas presentó, además de autismo, otros síntomas o patologías asociadas, y 35% no presentó patología asociada. Como se observa en la tabla 1, la hiperactividad (38.46%) fue la asociación más frecuente, seguida de los síndromes convulsivos (26.92%), autoagresión (7.69%) y Síndrome de Down (7.69%). Estos jóvenes fueron producto, la mayoría, del primer (*n*=13) o del segundo embarazo (*n*=12). La ocurrencia de los casos disminuía a medida que aumentaba el número de partos, así que seis jóvenes nacieron en el tercer embarazo, cuatro en el cuarto, dos en el quinto y sólo uno en el sexto. En el momento de la gestación, más de la mitad de las madres contaban con edades comprendidas entre 32 y 41 años, y más de 50% de las progenitoras eran mayores de 27 años. Según los trastornos del parto, 19 fueron clasificados como eutócicos, 13 pacientes nacieron mediante cesárea, 3 niños fueron prematuros, 2 extraídos mediante fórceps y un niño nació de un parto podálico. Las enfermedades virales fueron las más frecuentemente presentadas por las madres durante el embarazo, seguidas de los sangrados genitales (tabla 2).

Bioquímicos

Tabla 3, muestra la concentración promedio de los aminoácidos libres en el plasma de la población autista y los controles sanos. Al comparar estos resultados,

observamos que en los pacientes autistas los valores plasmáticos de glicina y lisina aparecen aumentados significativamente, mientras que los valores de glutamina, alanina, isoleucina, leucina y fenilalanina mostraron una disminución significativa con respecto al control. Tabla 4: muestra los valores promedio de los aminoácidos plasmáticos de los sujetos autistas, con sus tres variables, y los de los sujetos control sanos. Nótese que en los sujetos autistas sin trastornos asociados, la lisina mostró su mayor valor, así como la alanina y la glutamina presentaron los menores valores. La asociación con hiperactividad o episodios convulsivos altera aún más los valores de glicina (en aumento), así como los valores de fenilalanina, leucina e isoleucina (en disminución). Tabla 5: se aborda el análisis de aminoácidos plasmáticos de una muestra de sujetos sanos, autistas y con déficit de atención con hiperactividad (TDAH), nótese que en los sujetos autistas la lisina y la glicina aumentaron significativamente, mientras que la glutamina, y en menor medida la fenilalanina, mostraban concentraciones menores con respecto al grupo control. En los pacientes con TDAH el único aminoácido aumentado fue la glicina, mientras que, al igual que en los autistas, la glutamina y fenilalanina mostraron valores menores con respecto al grupo control. Tabla 6: trata las concentraciones promedio de los aminoácidos libres en el plasma de los pacientes epilépticos con los controles sanos. Obsérvese en los pacientes epilépticos los valores de tirosina, GABA, arginina, glutamato y aspartato, aumentados significativamente con respecto al control. Los sujetos autistas con epilepsia asociada, al igual que los epilépticos, mostraron un aumento significativo de los valores plasmáticos de tirosina, GABA, arginina, glutamato y aspartato. A diferencia de los epilépticos, este grupo de pacientes presentó además de los aminoácidos anteriormente mencionados, niveles altos de fenilalanina. Los valores controles reportados se encuentran dentro de los valores límites considerados por el Sistema Internacional de Unidades, AJDC (1986).

Discusión

Hemos estudiado una población de sujetos autistas, epilépticos y con déficit de atención con hiperactividad de la ciudad de Maracaibo con el objeto de establecer si el patrón de aminoácidos plasmáticos se altera en estas entidades nosológicas y si existe alguna relación entre los mismos.

Se realizó evaluación clínica y nutricional para descartar del estudio a los sujetos con problemas nutricionales que pudieran modificar el patrón a aminoácidos

plasmáticos. Se evaluaron también los trastornos neuropsiquiátricos asociados, detectándose que la hiperactividad y los episodios convulsivos fueron los trastornos asociados más frecuentes en los sujetos autistas estudiados. Los valores de aminoácidos plasmáticos en la población autista fueron obtenidos mediante la técnica de cromatografía por intercambio iónico (tabla 3, 4 y 5), y por la técnica de electroforesis capilar con detección de rayos láser (tabla 6).

En el primer grupo estudiado (tabla 3) los resultados muestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de glicina y lisina en los pacientes autistas al compararlos con los controles sanos, así como disminución en las concentraciones de los aminoácidos glutamina, alanina, isoleucina, leucina y fenilalanina. Me permitiré realizar ciertas especulaciones con el fin de discutir las posibles causas de las alteraciones de los aminoácidos.

Leucina e Isoleucina. La disminución de estos dos aminoácidos, los cuales son de cadena ramificada en su clasificación, podría relacionarse con una inadequada ingesta de proteínas. La alimentación de los autistas es poco variada, consumen restringido número de alimentos y no presentan muchas variaciones en sus hábitos alimentarios (Méndez *et al.*, 1996). La disminución de leucina e isoleucina sólo fue evidente en los autistas con hiperactividad o convulsiones, observamos que en aquellos autistas sin asociaciones los valores no se diferenciaban de los del grupo control. En este grupo, la disminución de isoleucina podría indicar algún trastorno de su metabolismo relacionado con la producción de episodios convulsivos. En aquellos animales de experimentación en los cuales se indujo una deficiencia de isoleucina, se determinó que esa deficiencia incrementaba la vulnerabilidad a las convulsiones (Gietzen *et al.*, 1996), asimismo, la disminución de isoleucina ha sido reportada por Bornstein *et al.* (1990) en pacientes con déficit de atención.

Fenilalanina. En los sujetos autistas aparece una ligera disminución de los valores plasmáticos de fenilalanina, disminución que se profundizó en aquellos autistas con hiperactividad y convulsiones. En la tabla 6 se muestra que este aminoácido aparece aumentado en los autistas con epilepsia, y en la tabla 5 en los pacientes con déficit de atención con hiperactividad; la disminución de este aminoácido probablemente se deba al hecho de que el autismo esté asociado a estas entidades, asimismo, valores disminuidos de fenilalanina plasmática han sido reportados por Bornstein *et al.* (1996) en pacientes con déficit de atención e hiperactividad y por Van Gelder *et al.* (1980) en pacientes con síndrome convulsivo.

La disminución de la fenilalanina está relacionada con el aumento de lisina, ese aminoácido mostró una tendencia alcista en los autistas (tabla 3). Se ha reportado que la tasa de oxidación de la fenilalanina es inversa a la tasa de síntesis de proteínas (Ball & Bayley, 1984). Cuando un aminoácido es limitante para la síntesis proteica, otros aminoácidos intentan suplir esta deficiencia aumentando su concentración para ser oxidados. El requerimiento de un aminoácido (por ejemplo, lisina) puede ser determinado por la oxidación de otro aminoácido (por ejemplo, fenilalanina). La fenilalanina ha sido utilizada como aminoácido indicador del requerimiento de lisina, la disminución de fenilalanina podría entonces deberse al aumento de los requerimientos de lisina. Sin embargo, se ha reportado que la oxidación de fenilalanina muestra variaciones significativas entre individuos, lo cual sugiere que puede existir una variación genética que individualiza el metabolismo de este aminoácido (Zello *et al.*, 1990).

Glicina y alanina. En los autistas, el análisis de aminoácidos plasmáticos muestra que los valores de glicina se incrementaban, mientras que los valores de alanina disminuían. Es importante resaltar que los resultados mostrados en la tabla 5 y 6 nos permiten concluir que la alteración de este aminoácido está relacionada principalmente con la presencia de la hiperactividad.

Las enzimas que intervienen en el metabolismo de la glicina son: serina hidroximetiltransferasa (SHMT), glicina transaminasa (GT), succinato deshidrogenado (SDH) y sistema de clivaje de glicina (SCG). El aumento significativo de las concentraciones de glicina en los pacientes autistas comparados con el grupo control, podría deberse a un defecto en alguna de las enzimas que intervienen, ya sea en la síntesis o degradación de este aminoácido y/o en la vía para la conversión a productos especializados.

Una primera causa sería una disminución en el SCG, que ha sido postulado como el mayor mecanismo de degradación para la glicina en algunos tejidos periféricos (Kikuchi, 1973), originándose una acumulación de glicina, lo cual (se ha demostrado) puede producir neurotoxicidad (Ando & Nylan, 1974; Deutsh *et al.*, 1983). Una segunda posibilidad podría ser que la asociación *in vivo* entre SCG y SHMT (enzima que sintetiza glicina a partir de la serina) pueda alterarse favoreciendo la síntesis de glicina (Burton & Sallach, 1975), lo cual posiblemente aumenta el influjo de glicina en el SNC (Aprinson & Nadi, 1978). Una tercera opción podría ser una alteración en el metabolismo serina-glicina relacionada con el metabolismo del folato, ocasionando el aumento de glicina en estos pacientes, como ha sido reportado por Fekkes y Pepplinkhuizen (1997, 2003), quienes verificaron un aumento en la

actividad de esta enzima en pacientes psicóticos. El aumento de la SHMT podría reflejarse en un aumento en 5, 10-metileno-FH4+formaldehído, los cuales se acumulan debido al incremento en la formación de glicina a partir de serina. Un exceso del ácido 5, 10-metileno tetrahidrofolato podría fácilmente convertirse en formaldehído y ácido tetrahidrofólico. El formaldehído podría entonces reaccionar espontáneamente con aminas biogénas formando isoquinolinas y carbolinas, las cuales se conocen por ser potentes sustancias psicogénicas (Brimblecombe & Pinder, 1975). Un cuarto mecanismo que podría explicar el aumento de glicina en el plasma de los niños autistas, sería el incremento en la producción de glucosa sanguínea, la cual suple átomos de carbono para la síntesis de este aminoácido. En este mecanismo podría estar involucrado también el aminoácido alanina, ya que las concentraciones plasmáticas de alanina se encontraron disminuidas significativamente en los sujetos autistas; presumimos que esta disminución se deba a la conversión de alanina a glicina contribuyendo al aumento de este aminoácido. El ayuno produce normalmente aumento de glicina y consecuentemente una disminución de alanina; sin embargo, la disminución de alanina se debe principalmente a la conversión de la misma a glucosa, la cual es transportada desde el músculo al hígado en inanición. Esto ha conducido a la hipótesis de un ciclo glucosa-alanina (Rowell, 1994). Este ciclo produciría entonces un aumento de glucosa desde el hígado al músculo, con un subsiguiente aumento de piruvato, seguido por transaminación a alanina; luego ésta sería transportada al hígado, donde sufriría el proceso de gluconeogénesis, de regreso a glucosa. En pacientes autistas se ha reportado acidosis láctica e hiperpiruvatemia (László *et al.*, 1994), lo que sugiere una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, con hiperglicemia y/o disminución de alanina, como se presenta en nuestros pacientes.

Glutamina. En el primer estudio los valores de la glutamina se exhibieron disminuidos. Esta disminución fue evidente tanto en los autistas sin trastornos asociados (reduciéndose los valores a la mitad) como en los autistas con convulsiones e hiperactividad, lo que nos permite concluir que la alteración del aminoácido glutamina está relacionada con el *autismo per se*, resultados corroborados por los valores que se muestran en las tablas 4 y 5.

El aminoácido glutamina no sólo cumple la función de ser componente de las proteínas, también es un substrato importante en la amoniogénesis renal y en el metabolismo de las células intestinales, siendo precursor de la gluconeogénesis en el hígado (Smith *et al.*, 1984). La disminución de la concentración plasmática de

glutamina en los sujetos autistas podría deberse a una alteración del metabolismo enzimático en el músculo o el hígado, así como también al transporte a través de la barrera hematoencefálica o en el metabolismo cerebral. Es posible que exista una disminución en la actividad de la glutamino sintetasa, enzima que cataliza la síntesis de glutamina a partir del glutamato, con la subsiguiente disminución de glutamina. Uno de los factores que podría producir disminución de la actividad de la enzima glutamino sintetasa en el músculo esquelético sería la disminución de la disponibilidad del substrato (glutamato). En el primer estudio las concentraciones de glutamato no mostraron diferencias significativas comparadas con el control, sin embargo, en los pacientes autistas con epilepsia este aminoácido se mostró aumentado, lo que nos indica que existe la probabilidad de que las alteraciones del glutamato, en este estudio, se relacionen principalmente con la epilepsia.

Otro factor que podría explicar la disminución de glutamina en los autistas, sería la disminución del pH sanguíneo, lo que aumenta el flujo de glutamina desde el músculo y la subsiguiente toma de la glutamina por el riñón (Shrock & Golstein, 1981), disminuyendo entonces la concentración de este aminoácido en sangre periférica. Es posible esta deducción ya que en los autistas se ha descrito una acidosis metabólica crónica (Moreno *et al.*, 1986).

Otro mecanismo de disminución de glutamina podría ser la sobreestimulación de la enzima glutaminasa. La glutaminasa es la enzima que principalmente degrada glutamina en el hígado, siendo importante la función homeostática que cumplen estas enzimas para la eliminación de amonio y regulación del ciclo de la urea. La alteración de la síntesis de la glutamina es un factor bastante conocido de la producción de hiperamonemia. El amoníaco es un compuesto tóxico para los tejidos, en particular para las células nerviosas (Borel *et al.*, 1989; Boscan *et al.* 1996). La enzima glutaminasa requiere del amonio como un esencial y obligatorio activador. En ausencia de amonio, esta enzima es virtualmente inactiva (Haussinger, 1983, 1989). Es posible que en los autistas exista un aumento en las concentraciones de amonio que produzca la activación de la glutaminasa y consecuentemente la disminución de glutamina. Probablemente la concentración de glutamina en el cerebro se encuentre disminuida debido a la poca biodisponibilidad de este aminoácido en la periferia. La glutamina interviene además en el mantenimiento del gradiente osmótico en el cerebro produciendo la salida de agua, siendo el soluto cuantitativamente importante y disponible para este propósito, donde interviene también la glucosa. Si presumimos que la glutamina también está disminuida a nivel del sistema nervioso central,

probablemente se produzca un aumento de agua y de amonio dentro de la neurona, lo que puede ocasionar edema neuronal con consecuencias nefastas.

En el grupo 4, las determinaciones de aminoácidos se realizaron con técnica, procedimientos y selección de aminoácidos diferentes a los grupos anteriores con el fin de corroborar hallazgos previos y delimitar los aminoácidos que se encuentran principalmente relacionados con la neurotransmisión. Se estudiaron pacientes autistas con epilepsia y pacientes epilépticos, en estos últimos los resultados muestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos: arginina, glutamato, aspartato, tirosina, GABA, con respecto al grupo de pacientes sanos (control). Obsérvese que las concentraciones de fenilalanina y glicina no presentaron diferencias significativas respecto al grupo control. Mientras, los autistas con epilepsia asociada presentaron también un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de arginina, glutamato, aspartato, tirosina y GABA, a diferencia de los valores presentados por el grupo de pacientes epilépticos, la fenilalanina exhibió concentraciones elevadas. Las concentraciones plasmáticas de glicina no exhibieron diferencias significativas en sujetos autistas con epilepsia ni en pacientes epilépticos con respecto al control. El aumento o disminución de los valores de fenilalanina en este estudio está relacionado con las enfermedades asociadas al autismo (epilepsia y/o hiperactividad).

Se descarta en este estudio alguna relación entre la alteración de la glicina con la asociación del autismo con la epilepsia, mientras que las alteraciones de este aminoácido se relaciona principalmente con la presencia de la hiperactividad.

Arginina. La media de las concentraciones del aminoácido arginina en autistas con epilepsia y epilépticos no difieren mucho entre sí, por lo que pareciera un rasgo común a ambas enfermedades. Obsérvese que en el grupo de autistas los valores de arginina no difirieron al del grupo control (tabla 3), lo que podría indicar que el aumento de arginina en los pacientes autistas pertenecientes a este estudio se debe, probablemente, a la sintomatología epiléptica. Resultados previos de Perry *et al.* (1972), concuerdan con los nuestros, estos investigadores también encontraron niveles elevados de arginina en el plasma de pacientes autistas. En pacientes con epilepsia también se ha descrito aumento en los valores plasmáticos de este aminoácido (Shiraga *et al.*, 1991; Ko *et al.*, 1993).

La arginina es el aminoácido precursor del óxido nítrico, un activo y rápido radical que cumple varias funciones fisiológicas incluyendo neurotransmisión, vasodilatación, etc., no obstante, los niveles altos de óxido nítrico son citotóxicos (Ratovitski *et al.*, 1999).

Una posible explicación del aumento del aminoácido arginina podría ser una alteración de la enzima argininas, lo que produciría también déficit en el ciclo de la urea. En los procesos que producen deficiencia de la argininas en pacientes epilépticos participan vías metabólicas eventuales del metabolismo de la arginina aún poco conocidas, lo que ha conducido a intensificar investigaciones sobre los compuestos guanidinos. Existe evidencia de que éstos son epileptogénicos (Wiechert *et al.*, 1989).

Glutámico y aspártico. Desde hace más de cinco décadas se ha sugerido que los aminoácidos excitatorios aplicados en la corteza o en hipocampo podrían inducir convulsiones. En la actualidad existen evidencias, tanto experimentales como ensayos farmacológicos, de la implicación de estos aminoácidos en la fisiopatología de la epilepsia, autismo, daño cerebral isquémico, enfermedades neurodegenerativas y traumas cerebrales (Castejon *et al.*, 1996). La administración de concentraciones elevadas de glutamato a ratones recién nacidos, ratas y monos dio origen a degeneración neuronal en varias estructuras periventriculares y se ha demostrado extensamente la citotoxicidad del mismo (Noh *et al.*, 2006). Probablemente las alteraciones de los aminoácidos excitatorios producidos en el sistema periférico, originados a partir de la dieta, podrían ser responsables de algunas enfermedades, especialmente en etapas tempranas del desarrollo y en la infancia en humanos. Concordantemente, otros investigadores han encontrado concentraciones aumentadas de glutamato en neocorteza (Van Gelder & Sherwin, 2003; Sherwin, 1999), glutamato y aspartato en plasma (Janjua *et al.*, 1992; Monaco *et al.*, 1994), aspartato en LCR (Ince *et al.*, 1997; Shen *et al.*, 1999).

El aumento del glutamato en el plasma de los pacientes estudiados podría deberse a un defecto en las enzimas que intervienen en su metabolismo, el glutamato desempeña una función importante en la desintoxicación del amonio en el cerebro y es precursor del GABA y del aspartato. La entrada del glutamato a través de la barrera hematoencefálica es menor que el que se forma directamente en el cerebro, sin embargo, en condiciones patológicas este influjo que va desde la periferia al cerebro podría ser modificado. El glutamato se forma a partir de dos vías: *a)* de la glucosa en el ciclo de Krebs y transaminación del alfa oxoglutarato; *b)* a partir de la glutamina. La glutamina del SNC es sintetizada en las células gliales, transportada al terminar nervioso y localmente convertida por la enzima glutaminasa en glutamato, la cual probablemente vea aumentada su síntesis. El glutamato dentro de las células gliales es convertido por la glutamina sintetasa en glutamina, la cual es transportada por un mecanis-

mo de baja afinidad al terminal nervioso inmediato, donde servirá como precursor de glutamato.

El aumento del glutamato originaría entonces un incremento del aspartato. Otra posibilidad sería que las altas concentraciones en la periferia de estos aminoácidos produjeran un desequilibrio con otros aminoácidos al establecerse una competencia entre ellos por el mismo sistema de transporte desde sangre a cerebro, como ha sido sugerido en otras enfermedades (Zavala *et al.*, 2001, 2003).

Tirosina y fenilalanina. Respecto al aminoácido tirosina, el aumento fue significativo en las concentraciones de este aminoácido en pacientes epilépticos y en autistas con epilepsia. La tirosina es el aminoácido precursor de las catecolaminas, el cual es tomado de la circulación periférica y concentrado dentro del cerebro; da origen a la norepinefrina, dopamina o epinefrina dependiendo de la disponibilidad de la enzima feniletanolina-N-metil transferasa y dopamina-β-hidroxilasa. En mamíferos, la tirosina se deriva de la dieta a través de la degradación del aminoácido fenilalanina, el cual es hidroxilado por la enzima fenilalanina hidroxilasa, que se encuentra principalmente en el hígado. Presumimos que en estos pacientes el aumento de la tirosina se deba principalmente a un defecto enzimático en su degradación, en la que existiera una disminución en la actividad y/o cantidad de la enzima tirosina hidroxilasa, como ha sido descrito en otras enfermedades. Probablemente estos defectos sean los responsables de la acumulación de tirosina en el plasma de estos pacientes, lo que podría repercutir también en el sistema catecolaminérgico y dopaminérgico, como ha sido descrito por Devinsky *et al.* (1992); Kapustecki *et al.* (2000).

En este grupo, las concentraciones aumentadas del aminoácido fenilalanina, pudieran deberse principalmente a la condición de tener epilepsia asociada. Es importante hacer notar que el aumento de las concentraciones de fenilalanina y tirosina son mayores en pacientes autistas con epilepsia asociada que el presentado por los pacientes epilépticos, por lo que se deduce que la expresión de la alteración de estos aminoácidos se manifiesta por la coexistencia de epilepsia y autismo.

El aminoácido GABA se exhibe aumentado en el plasma de los sujetos autistas mostrados en la tabla 6, siendo mayor el aumento en los pacientes autistas con epilepsia asociada; cabe recalcar que este aminoácido no fue determinado en estudios anteriores debido a causas técnicas.

En los mamíferos, el GABA se encuentra en altas concentraciones en el cerebro y la médula espinal, pero existe muy poca cantidad en el tejido nervioso periférico, en el nervio ciático, en el nervio esplénico, ganglios simpáticos o cualquier otro tejido periférico como el higado.

do, el bazo o el corazón. El GABA no penetra fácilmente la barrera hematoencefálica, es difícil, si no imposible, incrementar las concentraciones de GABA por administración periférica, a menos de que se altere la barrera hematoencefálica, por lo que los niveles encontrados en plasma no representan los que están presentes en el SNC. El GABA se forma por la descarboxilación del ácido L-glutámico. En esta reacción interviene la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), enzima que sólo se encuentra en el SNC de los mamíferos y en el tejido retiniano. Otra enzima que interviene en el metabolismo del GABA y que probablemente podría estar alterada es la GABA-transaminasa (GABA-T). Ésta, a diferencia de la decarboxilasa, tiene una amplia distribución tisular, por lo que la probable alteración se refleja en la disminución de su actividad, lo que no permitiría la producción de semialdehído succínico y la acumulación de GABA. Tanto la GAD como la GABA-T dependen del fosfato de piridoxal, no es sorprendente que los fármacos o estados patológicos que afecten esta coenzima puedan causar alteraciones en el contenido de GABA. Pueden producirse convulsiones epilépticas por una falta de esta coenzima o por su inactivación.

En conclusión, las alteraciones metabólicas ya sea de síntesis o degradación de los aminoácidos afectan las funciones en el SNC. Parece existir una afectación de la neurotransmisión inhibitoria tanto en autismo como en déficit de atención con hiperactividad (especialmente en este último), y excitatoria en autismo y epilepsia.

Las rutinas inadecuadas de alimentación podrían producir las alteraciones en los aminoácidos isoleucina y leucina en sujetos autistas. Parece existir relación en el metabolismo, limitantes y competencias entre los aminoácidos, por lo que el aumento del aminoácido lisina podría relacionarse con los valores disminuidos de fenilalanina en autistas.

Los valores aumentados de la glicina sugieren más relación con la hiperactividad que con el autismo mismo. Los valores aumentados de arginina con la epilepsia *per se*, así como la alteración del aminoácido glutamina, sugieren un vínculo directo con el autismo *per se*, mientras que las alteraciones de la fenilalanina ya sea en aumento (autistas con epilepsia) o disminución (autistas con hiperactividad), sugieren una relación con la coexistencia de autismo y estos trastornos asociados.

Las alteraciones del aspartato y el glutamato pueden estar relacionadas con el autismo y la epilepsia. El aminoácido GABA podría ligarse con las entidades estudiadas, y se necesitan más estudios de estos aminoácidos para mayor entendimiento de su participación en los trastornos estudiados.

Tabla 1. Características de los sujetos con autismo, síntomas y entidades patológicas asociadas

| Paciente | Edad | Sexo | Síntomas y entidades patológicas asociadas |
|----------|------|------|-----------------------------------------------|
| A1 | 10 | F | Convulsiones |
| A2 | 11 | M | Hiperactividad |
| A3 | 06 | M | Síndrome de Down |
| A4 | 05 | F | Autoagresividad |
| A5 | 03 | M | Hiperactividad-Autoagresión |
| A6 | 11 | F | Hiperactividad |
| A7 | 09 | F | Hiperactividad |
| A8 | 13 | M | |
| A9 | 11 | M | |
| A10 | 12 | M | * |
| A11 | 03 | F | Hiperactividad |
| A12 | 13 | M | Convulsiones |
| A13 | 13 | M | Autoagresión |
| A14 | 15 | F | Convulsiones-Autoagresión-Esclerosis Tuberosa |
| A15 | 15 | M | |
| A16 | 08 | M | Hiperactividad |
| A17 | 07 | M | Convulsiones |
| A18 | 15 | M | |
| A19 | 05 | M | Hiperactividad-Autoagresión |
| A20 | 05 | F | Hiperactividad |
| A21 | 05 | F | Hiperactividad |
| A22 | 07 | M | |
| A23 | 16 | M | Síndrome de Down |
| A24 | 09 | M | Convulsiones-Hiperactividad |
| A25 | 03 | F | Hiperactividad |
| A26 | 05 | M | Hiperactividad |
| A27 | 07 | M | |
| A28 | 17 | M | |
| A29 | 17 | F | Convulsiones |
| A30 | 05 | F | |
| A31 | 18 | M | |
| A32 | 06 | M | Hiperactividad |
| A33 | 15 | M | Convulsiones |
| A34 | 10 | M | |
| A35 | 10 | F | Convulsiones |
| A36 | 14 | M | |
| A37 | 08 | F | Convulsiones |
| A38 | 03 | M | |
| A39 | 16 | M | |
| A40 | 18 | F | Autoagresión-Hiperactividad |

F= Femenino; M= Masculino; * = Autista en remisión; — = Sin síntoma o patología asociada.

Tabla 2. Antecedentes obstétricos y enfermedades maternas de importancia

| Paciente | Orden de gestación | Tipo de parto y edad de la madre en el momento de la gestación | Antecedentes maternos |
|----------|--------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| A1 | IV | Eutóxico-30 años | Ninguno |
| A2 | II | Cesárea-26 años | Ninguno |
| A3 | III | Eutóxico-45 años | Ninguno |
| A4 | I | Cesárea-40 años | Síndrome viral en el primer trimestre |
| A5 | IV | Cesárea-34 años | Toxoplasmosis en el embarazo |
| A6 | * | * | * |
| A7 | * | * | * |
| A8 | I | Eutóxico-36 años | Ninguno |
| A9 | II | Eutóxico-36 años | Ninguno |
| A10 | II | Cesárea-35 años | Sangrado y anemia severa durante el embarazo |
| A11 | I | Cesárea-38 años | Ninguno |
| A12 | II | Eutóxico-29 años | Ninguno |
| A13 | II | Cesárea-36 años | Pre-eclampsia |
| A14 | II | Eutóxico-29 años | Ninguno |
| A15 | I | Instrumental (Fórceps)-29 años | Ninguno |
| A16 | II | Eutóxico-35 años | Ninguno |
| A17 | I | Cesárea-41 años | Síndrome viral en el primer trimestre |
| A18 | II | Prematuridad-34 años | Ninguno |
| A19 | III | Eutóxico-26 años | Ninguno |
| A20 | III | Eutóxico-25 años | Pre-eclampsia |
| A21 | II | Cesárea-29 años | Ninguno |
| A22 | I | Cesárea-25 años | Ninguno |
| A23 | III | Eutóxico-31 años | Ninguno |
| A24 | III | Cesárea-35 años | Síndrome viral en el primer trimestre y sangrado genital |
| A25 | I | Prematuridad, parto podalico-38 años | Ninguno |
| A26 | I | Prematuridad-36 años | Ninguno |
| A27 | I | Eutóxico-38 años | Ninguno |
| A28 | II | Eutóxico-35 años | Parotiditis en el tercer trimestre |
| A29 | I | Eutóxico-38 años | Lupus eritomatoso, actualmente muerta |
| A30 | I | Eutóxico-22 años | Ninguno |
| A31 | IV | Eutóxico-37 años | Hemorragia severa del segundo trimestre |
| A32 | I | Eutóxico-23 años | Ninguno |
| A33 | III | Cesárea-35 años | Sedación general durante el parto |
| A34 | V | Eutóxico-38 años | Varicela en el segundo trimestre del embarazo |
| A35 | V | Cesárea-31 años | Amenaza de parto prematuro |
| A36 | VI | Eutóxico-36 años | Ninguno |
| A37 | I | Instrumental (Fórceps)-28 años | Crisis asmática durante el embarazo |
| A38 | IV | Eutóxico-38 años | Ninguno |
| A39 | II | Cesárea-39 años | Ninguno |
| A40 | II | Prematuridad-28 años | Ninguno |

* = niña adoptada

En la columna del orden de gestación indica el número de orden entre los hijos.

Tabla 3. Análisis comparativo de los valores de aminoácidos libres en el plasma de sujetos con autismo y sujetos sanos de edades comparables (control).

| Aminoácidos | Control (n=25) | Autistas (n=40) |
|--------------|----------------|-------------------|
| Taurina | 40.47 ± 14.50 | 40.96 ± 13.19 |
| Glutamina | 326.20 ± 27.14 | 171.86 ± 44.65*** |
| Glutamato | 38.12 ± 11.53 | 38.92 ± 12.04 |
| Glicina | 179.15 ± 51.82 | 232.01 ± 50.50*** |
| Alanina | 229.28 ± 44.40 | 183.47 ± 54.21** |
| Valina | 152.56 ± 51.50 | 146.01 ± 35.78 |
| Metionina | 19.20 ± 4.91 | 20.43 ± 8.43 |
| Isoleucina | 61.95 ± 22.14 | 49.87 ± 18.49* |
| Leucina | 120.40 ± 32.24 | 92.59 ± 23.11*** |
| Tirosina | 61.77 ± 16.32 | 59.68 ± 13.65 |
| Fenilalanina | 86.96 ± 24.85 | 57.01 ± 18.16*** |
| Histidina | 114.31 ± 34.22 | 100.95 ± 23.66 |
| Lisina | 120.83 ± 38.81 | 157.06 ± 25.27*** |
| Arginina | 68.43 ± 22.57 | 72.37 ± 22.30 |

Los resultados (media y desviación estándar) son expresados en mmol/L.
p= * < 0.05; ** < 0.001; *** < 0.0001

Tabla 4. Valores de aminoácidos plasmáticos de sujetos autistas con sus tres variables, y control

| Aminoácidos | Control (n=25) | Autistas sin trastornos asociados (n=13) | Autistas con hiperactividad (n=10) | Autistas con convulsiones (n=7) |
|--------------|----------------|------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Glutamina | 326.20 ± 27.14 | 167.96 ± 33.79*** | 181.81 ± 40.66*** | 194.99 ± 32.89*** |
| Glicina | 179.15 ± 51.82 | 216.70 ± 55.01 | 237.69 ± 48.47* | 224.23 ± 35.97** |
| Alanina | 229.28 ± 44.40 | 175.00 ± 70.19** | 196.28 ± 34.87* | 180.39 ± 40.32* |
| Isoleucina | 61.95 ± 22.14 | 60.26 ± 24.23 | 46.06 ± 7.81** | 43.29 ± 8.95** |
| Leucina | 120.40 ± 32.24 | 97.51 ± 27.00 | 91.57 ± 18.10** | 91.04 ± 19.39* |
| Fenilalanina | 86.93 ± 24.85 | 63.46 ± 13.92** | 58.04 ± 18.52** | 58.11 ± 15.28** |
| Lisina | 120.83 ± 38.81 | 167.32 ± 28.94** | 154.52 ± 17.66* | 162.69 ± 19.36* |

Los resultados (media y desviación estándar) son expresados en mmol/L.
p= * < 0.05
** < 0.001; *** < 0.0001.

Tabla 5. Análisis comparativo de los valores de aminoácidos libres en el plasma de sujetos sanos, sujetos con autismo, y con déficit de atención con hiperactividad

| | <i>Control (n=41)</i> | <i>Autismo (n=40)</i> | <i>TDAH (n=11)</i> |
|-----|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Tau | 47.88 ± 2.84 | 40.97 ± 2.09 | 37.68 ± 3.93 |
| Gln | 347.39 ± 12.84 | 176.39 ± 5.69*** | 204.84 ± 17.33*** |
| Glu | 44.73 ± 2.78 | 38.92 ± 1.90 | 35.77 ± 3.78 |
| Gli | 179.24 ± 10.48 | 237.10 ± 8.82*** | 245.51 ± 14.67** |
| Ala | 207.99 ± 10.05 | 188.57 ± 7.52 | 190.23 ± 15.29 |
| Val | 141.89 ± 8.96 | 146.02 ± 5.66 | 118.85 ± 8.43 |
| Met | 19.20 ± 1.16 | 20.44 ± 1.33 | 20.79 ± 1.35 |
| Ile | 54.82 ± 3.41 | 49.88 ± 2.92 | 43.35 ± 4.78 |
| Leu | 104.60 ± 5.79 | 92.60 ± 3.66 | 93.64 ± 9.32 |
| Tir | 64.12 ± 3.31 | 59.68 ± 2.19 | 68.23 ± 4.43 |
| Fen | 73.49 ± 5.11 | 58.52 ± 2.56* | 51.08 ± 4.28* |
| His | 102.17 ± 6.39 | 99.91 ± 3.88 | 91.04 ± 5.07 |
| Lis | 119.14 ± 7.30 | 157.07 ± 4.10*** | 138.99 ± 11.73 |
| Arg | 71.98 ± 3.80 | 72.38 ± 3.72 | 86.11 ± 7.11 |

Los resultados (media y desviación estándar) son expresados en mmol/L.

p= * < 0.05; ** < 0.01; *** < 0.001.

Tabla 6. Análisis comparativo de los valores de aminoácidos libres en el plasma de sujetos epilépticos, autistas con epilepsia y sujetos sanos de edades comparables (control)

| <i>Aminoácidos</i> | <i>Control (n=18)</i> | <i>Epilepticos (n=18)</i> | <i>Autistas con epilepsia (n=13)</i> |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Fenilalanina | 89.6 ± 45.1 | 117.8 ± 58.0 | 122.0 ± 57.9* |
| Tirosina | 46.3 ± 23.0 | 61.1 ± 23.6* | 178.4 ± 147.9** |
| GABA | 13.8 ± 4.9 | 22.4 ± 8.3** | 56.22 ± 21.10*** |
| Glicina | 554.2 ± 121.35 | 523.2 ± 52.4 | 621.22 ± 228.1 |
| Arginina | 16.8 ± 8.0 | 30.3 ± 10.4** | 36.9 ± 25.2** |
| Glutamato | 6.3 ± 2.9 | 20.4 ± 11.5** | 40.18 ± 44.19*** |
| Aspartato | 7.6 ± 3.3 | 17.3 ± 11.8** | 12.5 ± 6.4** |

Los resultados (media y desviación estándar) son expresados en mmol/L.

p= * < 0.1 ; ** < 0.05 ; *** < 0.001.

Referencias

- AJDC (1986). Now read this: The SI Units are here. *JAMA*, 256, 513-523.
- American Psychiatric Association (1994). Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4ta Ed. Washington, DC.
- Ando, T. & Nyhan, W. (1974). Propionic acidemia and the ketotic hyperglycinemia syndrome. En *Heritable Disorders of Amino Acid Metabolism* (W.L. Nyhan, Ed.). Nueva York: Wiley.
- Aprison, M. & Nadi, N. (1977). Glycine: Inhibition from the sacrum to the medulla. En *Amino Acids as Chemical Transmitters* (Frode Fonnum, Ed.). Nueva York: Plenum Press.
- Ball, R. & Bayley, H. (1984). Tryptophan requirement of the 2.5-fg piglet determined by the oxidation of an indicator aminoacid. *J. Nutrition*, 114, 1741-1746.
- Borel, J., Randoux, A., Maquart, F., Le Peuch, C., Valeyre, J. (1989). Metabolismo de los Aminoácidos. Capítulo 33. En *Bioquímica Dinámica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.
- Bornstein, R., Baker, G., Carroll, A., King, G., Wong, J. & Douglass, A. (1990). Plasma amino acids in Attention Deficit Disorder. *Psychiatry Res*, 33, 301-306.
- Boscan, P. L., Piña, C., Daló, N.L. (1996). Ketamine reduces lethality on the acute and ammonia intoxication in mice. *Invest Clin* 37, 127-135.
- Brimblecombe, R.W. & Pinder, R.M. (1975). Hallucinogenic Agents. *Wright Scientifica, Bristol*.
- Burton, E. & Sallach, H. (1975). Methylenetetrahydrofolate reductase in the rat central nervous system: intracellular and regional distribution. *Arch. Biochem. Biophys*, 166, 483-494.
- Castejon, O., Valero, C. & Melecio, D. (1996). Light and electron microscope study of nerve cell in traumatic oedematous human cerebral cortex. *Brain Injury*, 5, 363-388.
- D'Eufemia, P., Finocchiaro, R., Celli, M., Viozzi, L., Monteleone & Giardini, O. (1995). Low serum tryptophan to large neutral amino acids ratio in idiopathic infantile autism. *Biomed. Pharmacother*, 49, 288-292.
- Deloncle, R., Guillard, O., Huguet, F., Clanet, F. (1995). Modification of the blood-brain barrier through chronic intoxication by aluminum glutamate. *Biological Trace Element Research*, 47, 227-233.
- Deutsch, S., Stanley, M., Peselow, E. & Banay, M. (1983). Glycine: A possible role in lithium's action and affective illness. *Neuropsychobiol*, 9, 215-218.
- Devinsky, O., Kernan, J., Bear, D. M. (1992). Aggressive behavior following exposure to cholinesterase inhibitors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4 (2), 189-94.
- Fekkes, D., Pepplinkhuizen, L., Verheij, R., Bruinvelds, J. (1994). Abnormal plasma levels of serine, methionine, and taurine in transient acute polymorphic psychosis. *Psychiatry Res*, 51, 11.
- Fekkes & Pepplinkhuizen (2003). The acute transient polymorphic psychosis: a biochemical subtype of the cycloid psychosis. *Acta Neuropsychiatrica*, 15 (1), 38-43.
- Gietzen, D., Dixon, K., Truong, B., Jones, A., Barrett, J., Washburn, D. (1996). Indispensable amino acid deficiency and increased seizure susceptibility in rats. *Am. J. Physiol.*, 271, R18-R24.
- Hamberger, A., Haglid, K., Nystrom, B., Silfvenius, H. (1993). Co-variation of free amino acids in human epileptogenic cortex. *Neurochem. Res.*, 18, 519-525.
- Hargreaves, K.M. & Pardridge, W.N., (1998). Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. *J. Biol. Chem.*, 263, 19392.
- Harper, A. & Yoshimura, N. (1993). Protein quality, amino acid balance, utilization, and evaluation of diets containing amino acids as therapeutic agents. *Nutrition*, 9, 460-468.
- Haussinger, D. (1989). Glutamine metabolism in the liver. *Overview and Current Concepts Metabolism*, 38, 14-17.
- Haussinger, D. (1983). Hepatocyte heterogeneity in glutamine and ammonia metabolism and the role of an intercellular glutamine cycle during ureogenesis in perfused rat liver. *Eur. J. Biochem.*, 133, 269-275.
- Ince, E., Karagol, U., Deda, G. (1997). Excitatory amino acid levels in cerebrospinal fluid of patients with infantile spasms. *Acta Paediatrica*, 86, 1333-1336.
- Janjua, N., Kabuto, H., Mori, A. (1992). Increased Plasma Glutamic Acid in a Genetic Model of Epilepsy. *Neuroch. Res.*, 17, 3, 293-296.
- Kapusteckii, J., Rosciszewska, D., Pierzchala, K. (2000). Secretion of catecholamines in urine of patients with tonic-clonic epileptic seizures. *Wiad Lek*, 53(9-10), 499-506.
- Kikuchi, G. (1973). The glycine cleavage system: composition, reaction, mechanism, and physiological significance. *Mol. Cell. Biochem.*, 1, 169-187.
- Ko, F.J., Chiang, C.H., Liu, W.J., Chiang, W. (1993). Alteration of amino acid in plasma and cerebrospinal fluid of children with seizure disorders. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 9, 131-142.
- László, A., Horváth, E., Eck, E., Fekete, M. (1994). Serum serotonin, lactate and pyruvate levels in infantile autistic children. *Clinica Chimica Acta*, 229, 205-207.
- McDougle, C., Naylor, S., Goodman, F., Volkmar, F., Cohen, D. & Price, L. (1993). Acute tryptophan depletion in autistic disorders. *Biol. Psychiatr*, 33, 547-550.
- Méndez, N., Gómez, G. & Castejón H. V. (1996). Hábitos alimentarios de niños autistas asistentes a dos escuelas de educación especial. En *Autismo. Diagnóstico, Intervención Terapéutica y Aspectos Socio Educativos*, Villalobos, N. (Ed). Maracaibo: Graficolor C.A.
- Minderaa, R., Anderson, G., Volkmar, F., Akkerhuis, G. & Cohen, D. (1994). Noradrenergic and adrenergic functioning in autism. *Biol. Psychiatr*, 36, 237-241.
- Minderaa, R., Anderson, G., Volkmar, F., Akkerhuis, G. & Cohen, D. (1989). Whole blood serotonin and tryptophan in autism: temporal stability and the effects of medication. *J. Autism. Dev. Dis.*, 19, 129-136.

- Monaco, F., Gianelli, M., Shiavella, M.P., Naldi, P., Cantello, R., Torta, R., Verze, L., Mutani, R. (1994). Plasma amino acid alterations in idiopathic generalized epilepsy: an investigation in probands and their first-degree relatives. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 15, 137-144.
- Moreno, H. & Rojas, L. (1986). Autismo Infantil. *Rev. Acad. Med. Zulia*, 19, 1065-1076.
- Moreno, H., Borjas, L., Arrieta, A., Valera, V., Socorro-C, L. (1996). Plasma excitatory amino acids in autism. *Invest. Clin.*, 37, 113-28.
- Mutani, R. (1994). Plasma amino acid alterations in idiopathic generalized epilepsy: an investigation in probands and their first-degree relatives. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 15, 137-144.
- Noh, H.S., Hah, Y.S., Nilufar, R., Han, J., Bong, J.H., Kang, S.S., Cho, G.J., Choi, W.S. (2006). Acetoacetate protects neuronal cells from oxidative glutamate toxicity. *J. Neurosci. Res.*, 83 (4), 702-9.
- Paez, X. & Hernández, L. (2001). Biomedical applications of capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *Biopharm. Drug Dispos.*, 22(7-8), 273-89.
- Perry, T., Hansen, S. & Christie, G. (1978). Amino Compounds And Organic Acids In CSF, Plasma And Urine Of Autistic Children. *Biological Psychiatr.*, 13, 575-586.
- Perry, T. & Hansen, S. (1981). Amino Acid Abnormalities In Epileptogenic Foci. *Neurology*, 31, 872-876.
- Ratovitski, E.A., Bao, C., Quick, R.A., McMillan, A., Kozlovsky, C., Lowenstein, C.J. (1999). An inducible nitric-oxide synthase (NOS)-associated protein inhibits NOS dimerization and activity. *J. Biol. Chem.*, 274(42), 30250-7.
- Rolf, L., Haarmann, F., Grottemeyer, K. & Kerhrer, H. (1993). Serotonin and amino acid content in platelets of autistic children. *Acta Psychiatr. Scand.*, 87, 312-316.
- Rowell, V. (1994). Metabolismo de Proteínas y Aminoácidos. Sección III. En *Bioquímica Harper*, México: Editorial El Manual Moderno.
- SAS: Institute User' Guide (1985). Statistic Version. 5th Ed.
- Shen, E., Lai, Y., Ho, C., Lee, Y. (1999). Excitatory and inhibitory amino acid levels in the cerebrospinal fluids of children with neurological disorders. *Acta Paediatr. Taiwan*, 2, 65-69.
- Sherwin, A.L. (1999). Neuroactive amino acids in focally epileptic human brain: a review. *Neurochem. Res.*, 24(11), 1387-1395.
- Shiraga, H., Watanabe, Y., Mori, A. (1991). Guanidino compound levels in the serum of healthy adults and epileptic patients. *Epilepsy Res.*, 8(2), 142-148.
- Shopler, E., Reichler, R.L. & Reuner, B.R. (1986). *The Childhood Autism Rating Scale (CARS). For Diagnostic Screening and Classification of Autism*. Nueva York.
- Shrock, H. & Goldstein (1981). Interorgan relationships for glutamine metabolism in normal and acidotic rats. *Am. Physiol.*, 240, E519-E525.
- Smith, R., Larson, S., Stred, S., Durschlag, R. (1984). Regulation of glutamine synthetase and glutaminase activities in cultured skeletal muscle cell. *J. Cell. Physiol.*, 120, 197-203.
- Teerlink, T., Van Leeuwen, P. & Houdijk, A. (1994). Plasma amino acids determined by liquid chromatography within 17 minutes. *Clinic. Chemistr.*, 40, 245-249.
- Van Gelder, N.M. & Sherwin, A.L. (2003). Metabolic parameters of epilepsy: adjuncts to established antiepileptic drug therapy. *Neurochem. Res.*, 28(2), 353-65.
- Van Gelder, N., Janjua, N.A., Metrakos, K., MacGibbon, B. & Metrakos, J.D. (1980). Plasma amino acids in 3/ sec spike wake epilepsy. *Neurochem. Res.*, 5, 659-671.
- Van Praag, H. (1990). Catecholamine Precursor Research In Depression: The Practical And Scientific yield. En *Amino Acids In Psychiatric disease*, Richardson, M. (Ed). Washington: American Psychiatric Press.
- Wiechert, P., Marescau, B., De Deyn, P.P., Lowenthal, A. (1989). Hyperargininemia, epilepsy and the metabolism of guanidino compounds. *Pediatr. Grenzgeb.*, 28(2), 101-6.
- Young, J., Cohen, D., Brown, S., Caparulo, B. (1978). Decreased urinary free catecholamines in childhood autism. *J. Am. Acad. Child Psychiatr.*, 17, 671-679.
- Young, S. (1983). The significance of triptophan, phenilalanine, tyrosine, and their metabolites. En *The Nervous System. In Handbook Of Neuchemistry*, vol. 3. Lajtha, A. (Ed). Nueva York: Plenum.
- Young, S. (1996). Behavioral effects of dietary neurotransmitter precursors: basic and clinical aspect. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 20, 313-323.
- Zavala, M., Castejón H.V., Ortega, P.A., Marcano de Hidalgo, A., Castejón, O.J., Montiel, N. (2001). Desequilibrio de aminoácidos plasmáticos en pacientes autistas y en sujetos con Trastorno de Déficit de Atención con Hiperractividad. *Rev. Neurol.*, 33(5), 401-408.
- Zavala, M., (2003). Valores de aminoácidos plasmáticos en sujetos normales y pacientes con autismo. Maracaibo, Venezuela: Editorial de la Universidad del Zulia.
- Zello, G., Pencharz, P. & Ball, R. (1990). Phenylalanine flux, oxidation, and conversion to tyrosine in humans studied with L - [1- C 13] phenylalanine. *Am. J. Physiol.*, 259, E835-E843.