

Revisión sistemática sobre las bases neurales del Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Claudia Ma. Pérez Archila¹ / per17130@uvg.edu.gt, Claudia J. Pineda García² / pin20609@uvg.edu.gt, Jimena Santa Cruz Espinoza² / san20278@uvg.edu.gt

¹Departamento de Biología, ²Departamento de Psicología, Universidad del Valle de Guatemala

RESUMEN: En esta revisión sistemática, basada en la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, por sus siglas en inglés), se analizaron y sistematizaron las bases neurobiológicas del Trastorno del Espectro Autista (TEA), el cual es considerado como un desorden temprano del neurodesarrollo. Este trastorno se caracteriza por comportamientos o intereses restringidos y repetitivos, así como dificultades en la comunicación e interacción social. Se estudiaron y sintetizaron los aspectos estructurales, funcionales y genéticos del sistema nervioso central asociados al TEA para establecer la integración de las bases neurales. Se restringió la revisión a material académico, publicado, experimental o de investigación, de libre acceso y en inglés o español, utilizando motores de búsqueda académicos como: EbscoHost, Springer Link, ClinicalKey y Google Scholar. Siguiendo la metodología PRISMA, se consideraron 11 artículos científicos como fuentes para la revisión. Sobre los aspectos neurofuncionales, se determinó que alteraciones en los circuitos neuronales tiene como resultado los trastornos psiquiátricos asociados. Respecto a las bases neuroestructurales, se definen las anomalías en el volumen y morfometría de algunas estructuras, así como sus efectos en síntomas del trastorno. Por último, genéticamente el TEA está definido como un trastorno multifactorial, heterogéneo y heredable.

PALABRAS CLAVE: Funcional, estructural, genética, neurobiología, neurociencia.

Systematic review of the neurobiological bases of the Autism Spectrum Disorder (ASD)

ABSTRACT: The present systematic review, based on the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) methodology, analyzed the neurobiological bases of the Autism Spectrum Disorder (ASD), which is considered an early neurodevelopmental disorder, usually beginning between 12 and 24 months of age. Restricted and repetitive behaviors or interests, and difficulties in social interaction or communication characterize ASD. Here, we studied and synthesized the structural, functional and genetic aspects of the central nervous system associated with ASD, to establish integrated information on its neural bases. The review was restricted to academic, published, experimental or research material, freely accessible in English or Spanish using academic search engines such as: EbscoHost, Springer Link, ClinicalKey and Google Scholar. Following PRISMA, 11 scientific articles were considered as sources for the review. Regarding neurofunctional aspects, it was determined that alterations in neuronal circuits result in the associated psychiatric disorders. As to neurostructural bases, abnormalities in the volume and morphometry of some structures were found, as well as their effects on symptoms of the disorder. Lastly, ASD is genetically defined as a multifactorial, heterogeneous and heritable disorder.

KEY WORDS: Functional, structural, genetics, neurobiology, neuroscience.

Introducción

Como parte de las actividades del curso de Introducción a las Neurociencias y con el fin del acercamiento al campo de la investigación, se elabora una revisión sistemática sobre una condición, trastorno psiquiátrico, síndrome o problema de aprendizaje. En esta oportunidad, se busca analizar y sistematizar de manera crítica las bases neurobiológicas de la condición del trastorno del espectro autista (TEA). Específicamente, se van a estudiar y sintetizar los aspectos estructurales, funcionales y genéticos del sistema nervioso central asociados a esta condición. Esta revisión sistemática se basa en la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), junto con material académico recuperado de motores de búsqueda como: EbscoHost, Springer Link, ClinicalKey y Google Scholar para lograr la integración de las bases neurales de la condición del autismo.

El TEA es una afección relacionada con desórdenes tempranos en el neurodesarrollo. Las personas con este trastorno se caracterizan por presentar dificultades en la comunicación e interacción social, acompañadas de comportamientos, intereses o actividades restringidos y repetitivos. Las manifestaciones son diferentes en cada persona, pero el retraso en el lenguaje y las habilidades sociales suelen notarse entre los 12 y 24 meses, mientras que los comportamientos repetitivos se vuelven aparentes a los dos años de vida. Actualmente, no existe un biomarcador que pueda confirmar el trastorno, el diagnóstico se basa únicamente en los criterios del DSM-5 y del evaluador calificado (Elsevier Point of Care, 2019)

Asociado al TEA existen diferentes causas. La teoría principal implica una alteración en la conectividad neuronal afectada principalmente por factores genéticos, estas alteraciones en la conectividad neuronal tienen efectos en el desarrollo temprano del cerebro (Elsevier Point of Care, 2019). Es por lo que, en esta revisión sistemática, se analizan desde la perspectiva de los aspectos estructurales, funcionales y genéticos, las bases neurobiológicas del trastorno y se expone una conclusión sobre los hallazgos principales.

Metodología

La presente revisión sistemática se basa en el modelo PRISMA para metanálisis y revisiones sistemáticas, por lo que recopilamos

información únicamente académica sobre la biología del autismo. Para cumplir con el escrutinio del material para el proceso de clasificación de información según la declaración PRISMA, se buscaron varias fuentes teóricas dentro de motores y bases de datos como: EbscoHost, Springer Link, ClinicalKey y Google Scholar para realizar la búsqueda avanzada de material, empleando en la pesquisa las siguientes palabras clave: autismo [*autism*], bases neuronales [*neurobiological bases*], determinantes neurales, neurociencia [*neuroscience*] y Biología [*Biology*], restringiendo a que las palabras se encontraran solo en el título (Bonfill y Urrútia, 2010).

Con el fin de especificar el proceso de selección, a continuación, se enlistan los criterios de elegibilidad que fueron analizados para cada material: artículos de libre acceso, clasificación actualizada del autismo según el DSM-5, publicaciones entre los años 2004 - 2021, artículos científicos, de revisión o páginas web médicas revisadas y actualizadas en idioma inglés o español, priorizando el material en inglés. También se consideraron revisiones y/o artículos experimentales o de investigación. Todo material que no cumpliera con estos criterios, se excluyó de la revisión sistemática y de todas las referencias del trabajo (Bonfill y Urrútia, 2010).

Referente a las fuentes de información, la última búsqueda se realizó el miércoles, 07 de abril de 2021 y en su mayoría; para esta revisión sistemática se limitó la búsqueda a bases de datos generales y no se utilizó el contacto de ningún autor o autora para la identificación de estudios adicionales. Sobre las medidas de resumen, métodos de síntesis y manejo de datos, se realizó la clasificación de la información por sus características, siendo estas: estructurales, funcionales, genéticas o generales. Este proceso de extracción de datos se realizó únicamente de forma independiente por las autoras para facilitar el proceso de estudios cribados y acordes con los criterios de elegibilidad (Bonfill y Urrútia, 2010).

Profundizando más en el material que recopilamos de cada base de datos, podemos exponer que de los motores de búsqueda principales fueron: Google Scholar y Springer Link con cuatro artículos científicos cada uno, en Ebscohost se recopilaron dos artículos científicos y de Clinicalkey, un artículo. En total, 11 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad. Siguiendo con la metodología PRISMA (Bonfill y Urrútia, 2010), se plantea un diagrama de flujo en el cual se expone el proceso de búsqueda, cribado, exclusión e inclusión del material encontrado (figura 1).

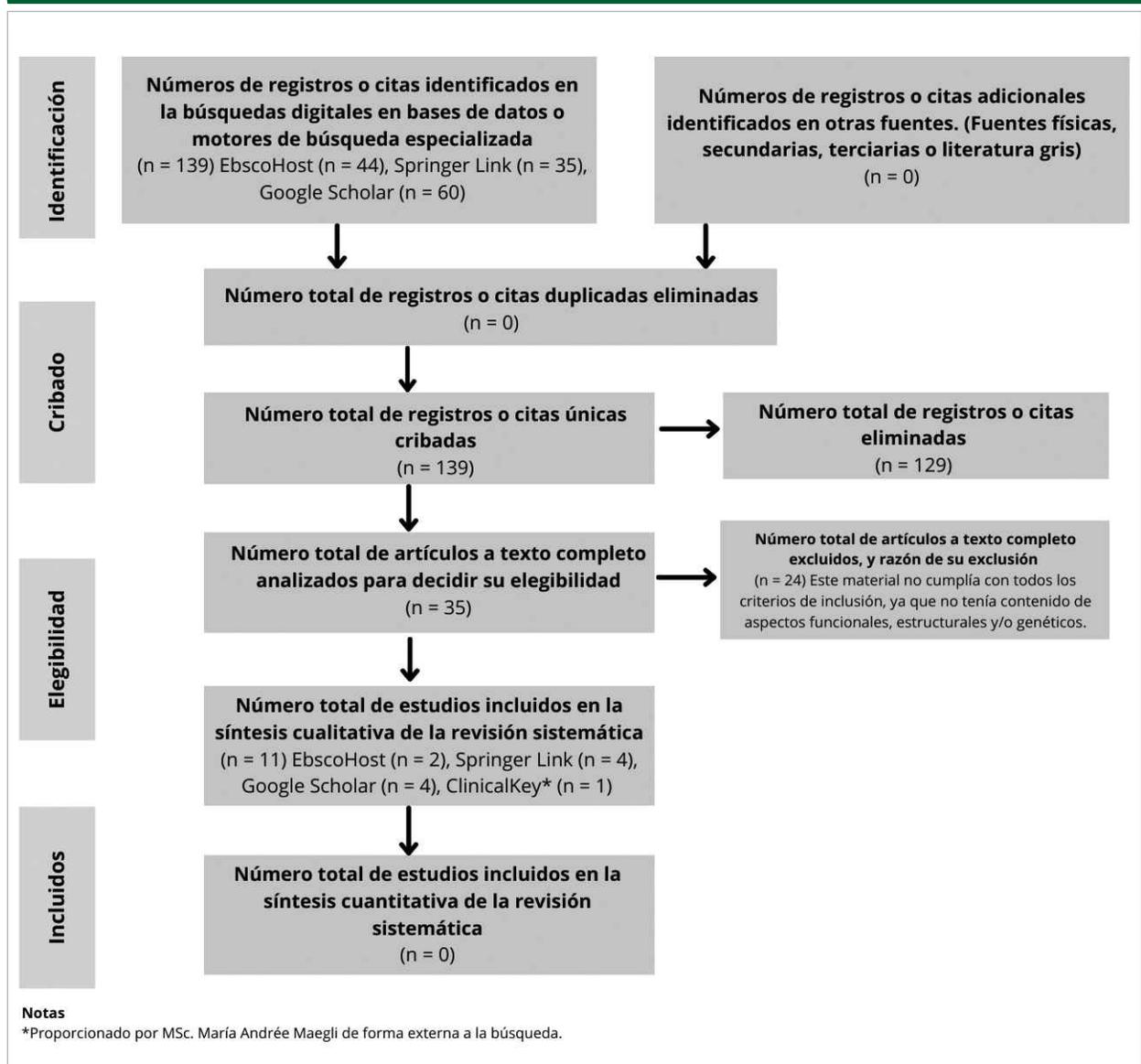


Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología PRISMA (proceso de búsqueda, cribado, exclusión e inclusión del material encontrado). Fuente: elaboración propia.

Resultados

En el cuadro 1, se pueden observar los resultados obtenidos en esta revisión sistemática, resumidos en el título del estudio, los autores del estudio, el año de publicación, así como los

aspectos tomados en cuenta en esta revisión: bases estructurales, bases funcionales y bases genéticas.

Cuadro 1. Aspectos estructurales, funcionales y genéticos del Trastorno del Espectro Autista.

| Estudio | Autores y año | Hallazgos principales | | |
|---|------------------------------|--|--|---|
| | | Aspectos Estructurales | Aspectos Funcionales | Aspectos Genéticos |
| <i>Bases Neurobiológicas del trastorno del espectro autista y Modelos Celulares para su Estudio Experimental.</i> | Martínez-Morga et al. (2019) | <ul style="list-style-type: none"> • El TEA presenta anomalías estructurales del neurodesarrollo que afectan fundamentalmente a la función sináptica y el patrón de conexiones dentro y entre columnas corticales. • Los trastornos del neurodesarrollo están asociados a anomalías estructurales derivadas de alteraciones durante el desarrollo embrionario del cerebro. • Datos de resonancia magnética estructural y funcional detectan la presencia de anomalías estructurales en varios circuitos neuronales en regiones del cerebro social: la amígdala, los ganglios basales (núcleo accumbens) y corteza prefrontal. | <ul style="list-style-type: none"> • El autismo se caracteriza por alteraciones o retrasos en el desarrollo de funciones vinculadas a la maduración del sistema nervioso central, que se inicia en la infancia y siguen un curso evolutivo estable. • Un modelo explica la sobreconectividad derivada de una disminución en la poda sináptica hasta una excesiva inhibición colateral retroactiva entre circuitos corticales. | <ul style="list-style-type: none"> • Desde un aspecto etiológico se puede decir que el TEA tiene una importante carga genética, se considera un desorden derivado de una combinación de mutaciones. |
| <i>Bases Neurobiológicas del trastorno del espectro autista y del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: diferenciación neural y sinaptogénesis.</i> | Martínez et al. (2018) | <ul style="list-style-type: none"> • Las enfermedades mentales de inicio en la infancia se deben a alteraciones de la formación o de la actividad de circuitos neuronales. • Estas están presentes principalmente en la corteza prefrontal, posiblemente debido a un desarrollo tardío de esta región, que se extiende durante los primeros años de la infancia. | <ul style="list-style-type: none"> • La sinaptogénesis requiere la participación de múltiples mecanismos de formación de patrones espacio temporales específicos. La alteración de estos patrones es la base de anomalías funcionales. Como resultado se tienen enfermedades psiquiátricas asociadas al neurodesarrollo. | <ul style="list-style-type: none"> • Estos trastornos son derivados de una combinación de alteraciones genéticas <i>de novo</i> (mutaciones espontáneas). • Las principales anomalías genéticas implican genes que codifican proteínas de la sinapsis. |
| <i>A Volumetric and Functional Connectivity MRI Study of Brain Arginine-Vasopressin Pathways in Autistic Children.</i> | Xiao-Jing et al. (2017) | <ul style="list-style-type: none"> • Los niños con TEA tenían un volumen significativamente mayor en la amígdala izquierda y el hipocampo izquierdo. Al contrario, se encontró un volumen significativamente menor en el hipotálamo bilateral en comparación con la TD. | <ul style="list-style-type: none"> • La conectividad funcional entre el hipocampo izquierdo y los ganglios basales / tálamo derecho fue significativamente mayor en niños con TEA que en Trastorno Disocial (TD). | <ul style="list-style-type: none"> • En métodos de neuroimagen, se ha demostrado que el fenotipo más común de las mutaciones genéticas en los receptores de oxitocina se da en el aumento de tamaño de la amígdala y la reducción del hipotálamo. |
| <i>Introducción a la neurobiología y neurofisiología del Trastorno del Espectro Autista.</i> | Acosta et al. (2016) | <ul style="list-style-type: none"> • Antes de nacer los niños que desarrollarán autismo tienen un volumen cerebral menor. Alrededor de los 2 años presentan un sobre crecimiento que resulta en un mayor volumen cerebral comparado con niños control, que luego se normaliza, como consecuencia los adolescentes y adultos tienen un volumen cerebral normal o incluso menor a los individuos neurotípicos. • Personas con TEA presentan aumento del volumen del lóbulo frontal. | <ul style="list-style-type: none"> • Las personas con TEA tienen una menor activación en el área fusiforme, aunque si se focaliza la visión sobre los ojos excluyendo el resto, esta área se activa normalmente. • Los pacientes con TEA tienen un déficit atencional o motivacional para la observación de caras emocionalmente neutras o no familiares. • Individuos con TEA tienen menor volumen de sustancia gris y alteraciones en su posicionamiento. | <ul style="list-style-type: none"> • Los estudios actuales sugieren una herencia multifactorial, incluyendo heterogeneidad genética. • Se han identificado variantes genéticas en los genes <i>CDH10</i> y <i>CDH9</i> en la región 5p14.1 asociadas con susceptibilidad a TEA. • Las mutaciones puntuales <i>de novo</i> son mayoritariamente de origen paterno (4:1) y se correlacionan positivamente con la edad paterna. • Los genes asociados con TEA pueden agruparse en tres grandes categorías: la estructura y actividad sináptica, síntesis de proteínas o regulación de la expresión génica. |

Cuadro 1. Aspectos estructurales, funcionales y genéticos del Trastorno del Espectro Autista.

| Estudio | Autores y año | Hallazgos principales | | |
|--|---------------------------|---|--|--|
| | | Aspectos Estructurales | Aspectos Funcionales | Aspectos Genéticos |
| <i>Attachment and Emotion Processing in Children with Autism Spectrum Disorders: Neurobiological, Neuroendocrine, and Neurocognitive Considerations.</i> | Sivaratnam et al. (2015). | <ul style="list-style-type: none"> • Se han encontrado sistemáticamente volúmenes cerebelosos disminuidos en niños pequeños con TEA. • Hay crecimiento excesivo del cerebro, particularmente durante los 2 a 4 años de edad en regiones específicas del cerebro: el lóbulo frontal, el lóbulo temporal y la amígdala. | <ul style="list-style-type: none"> • La posterior apoptosis aberrante y la poda sináptica en los primeros años de vida se relacionan con el sobre crecimiento neuronal temprano en niños, entre 2 y 4 años, en regiones del cerebro implicadas en el procesamiento de emociones: el lóbulo frontal, el lóbulo temporal y el sistema límbico. • Puede haber deficiencias en la capacidad de aprovechar los mecanismos neuronales subyacentes al procesamiento de las emociones. • Sensibilidad generalizada a los factores estresantes emocionales y no emocionales, en lugar de una respuesta de estrés específica a los estímulos sociales y emocionales. • Hipoactivación de la corteza prefrontal medial/corteza paracingulada, el polo temporal, la unión temporoparietal, la amígdala y las cortezas periamigdaloides en el reconocimiento y la regulación de las emociones deterioradas en poblaciones de niños y adultos. • Niños con TEA muestran una diferenciación neuronal atípica en una cara que expresa miedo que en una cara neutral en comparación con los niños con Trastorno Disocial (TD). | <ul style="list-style-type: none"> • Se sospecha cierta heterogeneidad genética junto con relaciones epigenéticas. • La programación epigenética en las etapas pre, post y perinatal están relacionadas con el TEA, entre esta programación epigenética se puede mencionar el estrés psicosocial materno. • Los hermanos de niños con TEA (bebés de alto riesgo) han demostrado que existe poca diferenciación en el compromiso socioemocional durante los primeros meses de vida. • La teoría de la susceptibilidad diferencial explica que los niños, debido a su variación genética y de temperamento, tienen problemas en su capacidad de respuesta. |
| <i>Neural bases of Theory of Mind in children with autism spectrum disorders and children with conduct problems and callous-unemotional traits.</i> | O'Nions et al. (2014) | <ul style="list-style-type: none"> • Áreas del cerebro asociadas a la Teoría de la Mente: surco temporal posterior superior (STPS), la unión temporoparietal (UTP), corteza prefrontal medial (CPM) y polos temporales. | <ul style="list-style-type: none"> • Disminución en las áreas corticales (región temporal superior) cuando se realizan tareas "sociales". | |
| <i>The neurobiology of autism spectrum disorders.</i> | Parellada et al. (2014) | <ul style="list-style-type: none"> • Estructura minicolumnar en la neocorteza es anormal en muchos casos. • Las anomalías cerebrales comunes: bajo volumen, pocas y reducidas neuronas de Purkinje. • El volumen del caudado, el cual se correlaciona con la severidad de conductas repetitivas. | <ul style="list-style-type: none"> • Existe menor conectividad y sincronización entre áreas corticales, al mismo tiempo una sobre conectividad en áreas muy específicas (ej. áreas visuales). • También existe activación anormal de la microglía. • El agrandamiento coincide con funciones metabólicas bajas, en regiones frontales y con mayor proporción de materia blanca. | <ul style="list-style-type: none"> • El autismo es heredable, de alto riesgo y tiene varios genes asociados. • Varios Polimorfismos de Nucleótido Único (SNPs) y regiones del genoma están correlacionadas débilmente. • Gen <i>CNTNAP2</i> que codifica para una proteína neurexina. |

Cuadro 1. Aspectos estructurales, funcionales y genéticos del Trastorno del Espectro Autista.

| Estudio | Autores y año | Hallazgos principales | | |
|--|--------------------------|--|--|---|
| | | Aspectos Estructurales | Aspectos Funcionales | Aspectos Genéticos |
| <i>Recent Advances in Understanding the Neural Bases of Autism Spectrum Disorder.</i> | McPartland et al. (2011) | <ul style="list-style-type: none"> • Interconectividad atípica durante la infancia. • Existen varios sistemas específicos y regiones anatómicas del cerebro comprometidos para la conducta social: el giro fusiforme, la parte inferior del lóbulo parietal, la parte de la percepción emocional (la amígdala y el sistema límbico), el cuerpo estriado, parte de la corteza en la zona occipital-temporal, sistemas de recompensa y motivación, corteza orbitofrontal y prefrontal (teoría de la mente). | <ul style="list-style-type: none"> • El TEA se asocia con la vulnerabilidad de conexiones constantemente interrumpidas por la falta de conectividad debido a que las interacciones sociales tienden a ser complejas. • También se asocia con un amplio espectro de dificultades cognitivas, sociales y perceptuales. | <ul style="list-style-type: none"> • Se clasifica la disfunción neural del TEA como consistente, pero siendo una disfunción heterogénea, es decir que involucra a diversos sistemas cerebrales y biológicos. • <i>“La mayor evidencia de la interconectividad atípica en el TEA se basa en el uso de fMRI para evaluar la covariación de las actividades de las regiones cerebrales”.</i> |
| <i>Neurobiología del autismo.</i> | Bravo y Hernández (2010) | <ul style="list-style-type: none"> • El autismo es ocasionado por alteraciones anatomofuncionales en diversas regiones del cerebro. | <ul style="list-style-type: none"> • El autismo es ocasionado por alteraciones anatomofuncionales en diversas regiones del cerebro. • Los niños con autismo tienen “una dirección limitada hacia la coherencia central, focalizándose en detalles y pasando por alto el contexto”. • En una investigación el grupo de autistas mostró una mayor activación en el área de Wernicke y una menor activación en el área de Broca. • En estos estudios, no se activaron las neuronas espejo en la <i>pars opercularis</i> de los niños autistas durante cada observación o imitación de expresiones de caras. | |
| <i>Bases Neurobiológicas de los trastornos específicos de la comunicación (Espectro Autista)</i> | Mulas et al. (2005) | <ul style="list-style-type: none"> • El peso del cerebro de los niños autistas menores de 12 años era mayor que el esperado para niños de la misma edad y sexo. • En el cerebelo se hallaron afectadas: a) Las porciones inferiores y laterales de los hemisferios; b) Disminución del número de células de Purkinje y granulares sin pérdida neuronal en los núcleos olivares inferiores. • Agrandamiento de los ventrículos laterales. • Pérdida del volumen parietal bilateral, adelgazamiento en la parte posterior del cuerpo calloso, disminución de las neuronas de Purkinje, aumento del tamaño de la amígdala, entre otros. | <ul style="list-style-type: none"> • Se produce una activación de las regiones frontotemporales, pero no de la amígdala. • Disminución en el flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo de la insula bilateral, en el giro temporal superior y en la corteza prefrontal izquierda. • Ligeros aumentos en la utilización global basal de la glucosa cerebral: los núcleos de la base y los lóbulos frontal, temporal y parietal. • Reducción en el número de ciclos de sueño; son niños que tienden a dormir menos horas. | |

Cuadro 1. Aspectos estructurales, funcionales y genéticos del Trastorno del Espectro Autista.

| Estudio | Autores y año | Hallazgos principales | | |
|---|--------------------|---|---|---|
| | | Aspectos Estructurales | Aspectos Funcionales | Aspectos Genéticos |
| <i>The cognitive neuroscience of autism. sobre la neurociencia cognitiva y bases neurobiológicas del autismo.</i> | Baron-Cohen (2004) | <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades identificadas: daños en el cerebelo, el tronco encefálico, el lóbulo frontal y parietal, el hipocampo y la amígdala. • El número de células de Purkinje en la corteza cerebelosa se ha demostrado que es anormalmente bajo. • Anormalidades en la densidad del empaquetamiento de neuronas en el hipocampo, la amígdala y el sistema límbico. | <ul style="list-style-type: none"> • Para la neurofisiología, imágenes funcionales muestran que un aumento de la actividad en áreas sensitivas, cuyo estímulo conlleva el procesamiento y una baja actividad en áreas, están asociadas con el procesamiento cognitivo. | <ul style="list-style-type: none"> • Relacionados con el receptor GABA y transportadores de serotonina. • La serotonina influye en el trabajo del reconocimiento emocional y empatía, junto con el sistema límbico. |

Discusión

El Trastorno del Espectro Autista se define como un trastorno del neurodesarrollo, que se caracteriza por el deterioro de la comunicación social y de la interacción social. En la mayoría de casos, pero no en todos, se suelen tener conductas ya sean restringidas y/o repetitivas (Elsevier Point of Care, 2019) A continuación, se discuten los diferentes aspectos que se consideran importantes para esta revisión sistemática.

Bases Neuroestructurales asociadas al Trastorno del Espectro Autista

Si bien Perellada y colaboradores (2014) coinciden en que el trastorno del espectro autista está más relacionado a anomalías funcionales que anatómicas, existen algunas líneas de investigación y estudios que asocian anomalías volumétricas y morfométricas de algunas áreas del cerebro, con algún síntoma específico del TEA. A continuación, se mencionan algunos de ellos.

Neuroanatomía del TEA

Uno de los estudios más completos sobre los aspectos cognitivos del autismo (Baron-Cohen, 2004) identificó daños asociados al TEA en el cerebelo, el tronco encefálico, el lóbulo frontal y parietal, el hipocampo y la amígdala. A través de estudios de neuroimagen con resonancia magnética, se ha demostrado que el cuerpo calloso posterior, el tronco encefálico y el cerebelo presentan déficits con relación al volumen en el TEA, de igual forma en niños pequeños,

volúmenes cerebelosos disminuidos se han encontrado sistemáticamente (Baron-Cohen, 2004; Sivaratnam et al., 2015) En términos generales, antes de nacer los niños con mayor probabilidad de desarrollar autismo presentan un volumen cerebral menor; alrededor de los 2 años ocurre un sobre crecimiento que resulta en un mayor volumen cerebral, comparado con niños control, el cual luego se normaliza (Acosta et al., 2016).

Con relación a las conductas repetitivas, el volumen del caudado es el que se ha correlacionado con la severidad de estas (Parellada et al., 2014). En cuanto a los sistemas específicos y regiones anatómicas del cerebro asociados a la conducta social, que para el TEA están comprometidos, se pueden mencionar: el giro fusiforme, el lóbulo parietal inferior, la amígdala y el sistema límbico, el cuerpo estriado, parte de la corteza en la zona occipital-temporal, así como varios sistemas de recompensa y motivación (McPartland et al., 2011). Específicamente, los análisis de resonancia magnética en el lóbulo parietal reportan un déficit de volumen asociado a un foco de atención espacial reducido (Baron-Cohen, 2004).

Un estudio enfocado en la conectividad volumétrica y funcional de cerebros de niños autistas, basado en imágenes de resonancia magnética, encontró que los niños con TEA tenían un volumen significativamente mayor en la amígdala izquierda y el hipocampo izquierdo. Por el contrario, se encontró un volumen significativamente menor en el hipotálamo bilateral (figura 2) (Xiao-Jing et al., 2017) Estas últimas dos estructuras están relacionadas con la percepción de aspectos emocionales (McPartland et al., 2011).

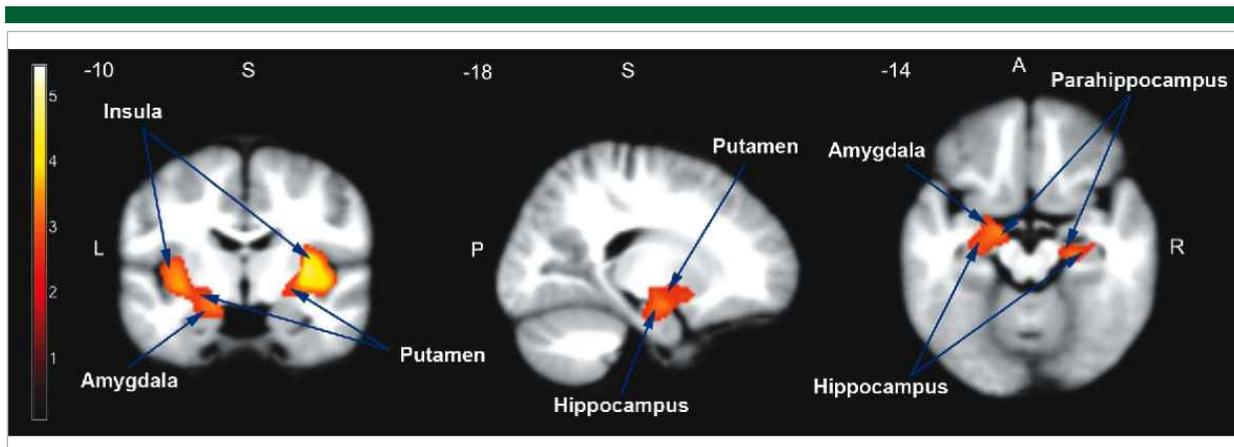


Figura 2. Resonancia magnética de un niño con TEA (volumen significativamente mayor en la amígdala y el hipocampo izquierdo, volumen significativamente menor en el hipotálamo bilateral) (Xiao-Jing, 2017).

Una de las explicaciones con bases neurobiológicas más reconocidas actualmente que explica el TEA, es la Teoría de la Mente. Según esta teoría, los niños con TEA tienen dificultades para atribuir estados mentales como creencias o intenciones, para explicar acciones o relaciones en otras personas. Una de las investigaciones pioneras en este aspecto encontró que las áreas del cerebro asociadas a la Teoría de la Mente y afectadas en personas con TEA son: el surco temporal posterior superior, la unión tempoparietal, la corteza prefrontal medial, los polos temporales (O'Nions et al., 2014) y la corteza orbitofrontal (McPartland et al., 2011).

Estas alteraciones presentes sobre todo en la corteza prefrontal, se deben principalmente a un desarrollo tardío de esta región, que se extiende durante los primeros años de la infancia. Tales alteraciones en la distribución de las neuronas corticales son consecuencia de alteraciones en la proliferación y migración celular durante el desarrollo cerebral (Martínez et al., 2018).

Neuropatología del TEA

Otra línea de investigación sobre las bases neurobiológicas estructurales del autismo es la Neuropatología. La evidencia presentada en estos estudios es de cierta forma consistente con las estructuras y áreas generales afectadas. Por ejemplo, la estructura minicolumnar de las neuronas que se encuentra en la neocorteza presenta anomalías; mientras que, en el cerebelo, las células de Purkinje se encuentran reducidas (Baron-Cohen, 2004; Parellada et al., 2014). Esto último se ha asociado a la desinhibición de los núcleos cerebelosos profundos y a la consecuente sobreexcitación del tálamo y la corteza cerebral (Baron-Cohen, 2004).

Los volúmenes de materia blanca cerebelosa y cerebral y el tamaño del vermis cerebeloso pueden distinguir el 95% de los niños pequeños con autismo de los niños control. También

pueden predecir si el niño con autismo tendrá un funcionamiento alto o bajo. Por otro lado, el aumento de volumen de materia gris cortical puede reflejar un fallo de procesos clave, como disminución en la poda sináptica o un exceso de sinaptogénesis (Baron-Cohen, 2004).

Bases Neurofuncionales asociadas al Trastorno del Espectro Autista

- *Alteración en los circuitos funcionales*

Se sabe que existen diferentes modelos que han sido propuestos por las alteraciones en las funciones de los circuitos neuronales. Entre los modelos se puede mencionar el primero que plantea que debido a la hiperconectividad derivada de una disminución de la poda sináptica y a la inhibición excesiva colateral retroactiva entre circuitos neuronales se puede desarrollar el trastorno del espectro autista (Martínez-Morgan, Paz y Bueno, 2019). La sinaptogénesis necesita de la participación de múltiples mecanismos moleculares y celulares, que están organizados en patrones específicos. Si se llegan a alterar estos patrones pueden aparecer algunas anomalías funcionales y como resultado se tienen enfermedades psiquiátricas asociadas al neurodesarrollo, como el TEA (Martínez et al., 2018).

Existen estudios que han descubierto que la apoptosis y la poda sináptica en los primeros años de vida, están relacionadas con un sobre crecimiento neuronal temprano en niños, concretamente en niños entre dos y cuatro años, en regiones del cerebro relacionadas con el procesamiento de las emociones. Entre estas regiones se puede mencionar: el lóbulo frontal, el lóbulo temporal y algunas áreas del sistema límbico. Algunas investigaciones y estudios demuestran cierta deficiencia en la capacidad del procesamiento de emociones en los niños con TEA, relacionado con dichas áreas disfuncionales (Sivaratnam et al., 2015).

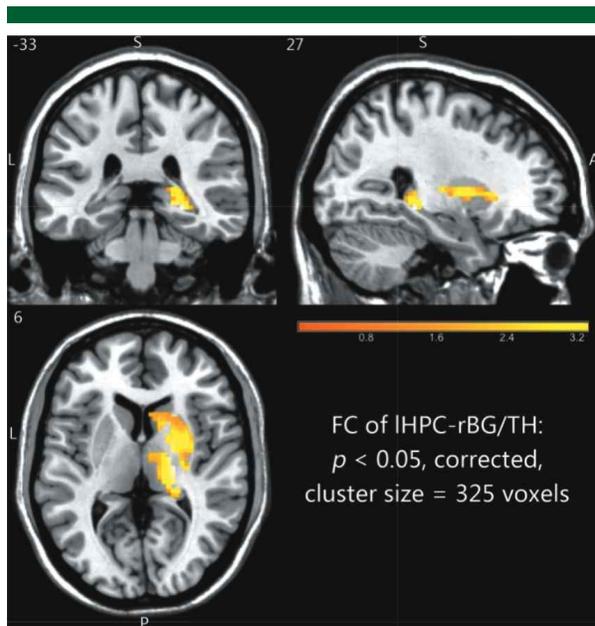


Figura 3. Resonancia magnética de un niño con TEA (mayor conectividad funcional entre el hipocampo izquierdo y los ganglios basales en niños con TEA) (Xiao-Jing, 2017).

- *Mayor Conectividad y Actividad Funcional en diferentes áreas*

En la investigación realizada por Xiao-Jing y otros en 2017 se demuestra que existe mayor conectividad funcional entre el hipocampo izquierdo y los ganglios basales en niños con TEA que en niños con Trastorno Disocial (TD) (figura 3). Otros estudios han indicado que las personas con TEA tienen una mayor activación en el área fusiforme, esta activación presenta resultados normales, si se focaliza la visión de los ojos, excluyendo la demás parte de la cara. Cuando una persona diagnosticada con TEA observa algún rostro familiar tiene cierta motivación y atención. En cambio, cuando se observa caras emocionalmente neutras y/o rostros no familiares, se pierde esa atención y motivación que sentía antes la persona (Acosta et al., 2016; Mulas et al, 2005).

Algunas investigaciones que han utilizado Tomografía por Emisión de Positrones (PET), Imagen por Resonancia Magnética Funcional (fMRI) y Electroencefalograma (EEG) han mostrado mayor activación de la corteza prefrontal medial, del polo temporal, de la unión temporoparietal y de la amígdala en poblaciones con de niños y adultos con TEA (Sivaratnam et al., 2015).

Otra estructura, la circunvolución temporal superior, se encarga del procesamiento del movimiento de los ojos y del análisis visual de la información social, como la mirada y el movimiento corporal (Acosta et al., 2016). Para Parellada en el trastorno espectro autista se puede observar una sobre conectividad en algunas áreas muy específicas, como lo son

las áreas visuales (Parellada et al., 2014) Por último, en estudios sobre síntomas del lenguaje en el TEA el grupo de personas autistas mostró una mayor activación en el área de Wernicke y una menor activación en el área de Broca, sugiriendo un procesamiento diferente del lenguaje (Bravo y Hernández, 2010).

- *Menor Conectividad/ Actividad Funcional en diferentes áreas*

El TEA está asociado con la vulnerabilidad de conexiones, estas conexiones son constantemente interrumpidas por la falta de conectividad. Como resultado el TEA está relacionado con algunas dificultades cognitivas, sociales y perceptuales (McParland et al., 2011).

La teoría de la mente explica que la baja conectividad de algunas áreas como el surco temporal posterior superior, la unión temporoparietal, la corteza prefrontal medial, el giro temporal superior, y el lóbulo de la ínsula bilateral, esto puede causar ciertas dificultades sociales. Otros estudios demuestran una disminución en la conectividad de las áreas sociales. Por ejemplo, en la región temporal superior, cuando se realizan ciertas tareas que implican interacción social (Mulas et al., 2005; O'Nions et al., 2014).

Por estas razones, se puede establecer que el TEA no siempre está asociado a anomalías anatómicas sino más que todo a anomalías funcionales. En el trastorno del espectro autista existe menos conectividad y sincronización entre algunas áreas corticales (Parellada et al., 2014).

Bases Genéticas asociadas al Trastorno del Espectro Autista

El trastorno del espectro autista puede deberse a una combinación de factores tales como: etiología, predisposición genética y factores ambientales. En los últimos años, se ha abordado más el aspecto genético del trastorno y los resultados han sido consistentes en que el TEA tiene una importante carga genética y heredable. En muchos de los casos, estas variaciones genéticas producen cambios a nivel de las proteínas que participan en el proceso de la sinapsis (Martínez et al., 2018; Martínez-Morga et al., 2019) En general, los genes que se han asociado con TEA pueden agruparse en tres grandes categorías de acuerdo si participan en: 1) la estructura y actividad sináptica, 2) síntesis de proteínas o 3) regulación de la expresión génica (Acosta et al., 2016).

A pesar de los intentos por asociar un gen a alguno de los síntomas del autismo, con el fin de facilitar la detección molecular temprana con algún biomarcador, los estudios actuales sugieren que el TEA es multifactorial y heterogéneo (Parellada et al., 2014; Acosta et al., 2016) lo cual indica que hay varios genes asociados a uno o más síntomas. Sin

embargo, existen algunos genes específicos que afectan estructuras o circuitos específicos. Uno de los genes afectados es el gen *CNTNAP2* que codifica para la neurexina, una proteína involucrada en la diferenciación y guía axonal (Parellada et al., 2014).

Otras variantes genéticas en los genes *CDH10* y *CDH9* están asociadas con la susceptibilidad al TEA. La contribución de esta región cromosómica a la adhesión celular y su conexión con la susceptibilidad al autismo indicarían que la conformación en la estructura física y la conectividad funcional del cerebro conduciría a las manifestaciones clínicas. Quedan por describir los mecanismos exactos por los que cambios en estos genes conlleven a manifestaciones estructurales, funcionales y clínicas. Por último, el TEA tiene un componente heredable multifactorial considerable. Las mutaciones puntuales de novo son mayoritariamente de origen paterno (4:1) y se correlacionan positivamente con la edad paterna (Acosta et al., 2016).

Conclusiones

- El TEA es una condición basada en fenómenos del neurodesarrollo, de los cuales se pueden mencionar tres aspectos fundamentales. En las bases neurofuncionales del TEA, el hallazgo principal es propuesto por las alteraciones en los circuitos neuronales, que pueden causar anomalías funcionales y tener como resultado un diagnóstico como el TEA. En cuanto a los aspectos neuroestructurales, se definen principalmente como anomalías en el volumen y morfometría de algunas estructuras, así como sus efectos en la sintomatología de la condición. Por último, genéticamente el TEA está definido como un trastorno multifactorial, heterogéneo y heredable. En definitiva, se requieren más estudios con un abordaje holístico, que permitan consolidar las bases neurobiológicas del trastorno del espectro autista, lo cual permitirá una mejor detección e intervenciones tempranas, que beneficien a las personas que presenten la condición.
- Utilizando la metodología PRISMA se realizó la selección del material académico acorde con los criterios de elegibilidad para el conocimiento teórico del tema. Dentro de las herramientas que el campo de la investigación provee, las revisiones sistemáticas se convierten en estrategias no solo de recolección y sistematización, sino también de análisis de material académico y permiten delimitar con exactitud los criterios que se requieren para estudios y análisis críticos de cualquier índole.

Agradecimientos

Finalmente, las autoras extienden un agradecimiento a la catedrática del curso Introducción a las Neurociencias, MSc. María Andrée Maegli, por el apoyo brindado para esta revisión sistemática y por el aporte de los datos sobre la descripción clínica del autismo.

Bibliografía

- Acosta, J., Guzmán, G., Sesarini, C., Pallia, R., Quiroz, N. (2016) *Introducción a la neurobiología y neurofisiología del Trastorno del Espectro Autista* Revista Chilena de Neuropsicología, 11 (2): 28-33. doi: 10.5839/rcnp.2016.11.02.05
- Baron-Cohen, S. (2004) *The Cognitive Neuroscience of Autism* Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 75 (7): 945-948. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.018713>
- Bonfill, X., Urrútia, G. (2010) *Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis* Medicina Clínica 135 (11): 507-511. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015
- Bravo Medina, J., Hernández Expósito, S. (2010) *Neurobiología del Autismo. Artículo de Revisión* Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil 27 (4): 302-311. <https://bit.ly/3t0q8iq>
- Elsevier Point of Care (2019) *Autism spectrum disorder* Clinical Key 1-31. <https://bit.ly/2RhTPvB>
- Martínez, M., Quesada, M. P., Bueno, C., Martínez, S. (2018) Bases neurobiológicas del trastorno del espectro autista y del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: diferenciación neural y sinaptogénesis *Revista Online de Neurología* 66 (Supl. 1): S97-S102 <https://doi.org/10.33588/m.66501.2018033>
- Martínez-Morga, M., Paz, M., Bueno, C., Martínez, S. (2019) Bases Neurobiológicas del Autismo y Modelos Celulares para su Estudio *Experimental Medicina Buenos Aires* 79 (1): 27-32. <https://bit.ly/3MTe0b2>
- McPartland, J., Coffman, M., Pelphrey, K. (2011) *Recent advances in understanding the neural bases of autism spectrum disorder* Current Opinion in Pediatrics, 23 (6): 628-632. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834cb9c9
- Mulas, F., Etchepareborda, M., Hernandez, S., Abad, L., Téllez, M., Mattos, L. (2005) Bases Neurobiológicas de los trastornos específicos de la comunicación (*Espectro Autista*) *Revista Neurológica* 41 (1): 49-53. <https://doi.org/10.33588/m.41S01.2005385>
- O'Nions, E. Sebastian, C., McCrory, E., Chantiluke, K., Happe, F., Viding, E. (2014) *Neural bases of Theory of Mind in children with autism spectrum disorders and children with conduct problems and callous-unemotional traits* Developmental Science 17 (5): 786-796. doi: 10.1111/desc.12167
- Parellada, M., Penzol, M., Pina, L., Moreno, C., González-Vioque, E., Zalsman, G., y Arango, C. (2014) *The neurobiology of autism spectrum disorders* European Psychiatry 29 (1): 11-19. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.02.005
- Sivaratnam, C. S., Newman, L. K., Tonge, B. J., Rinehart, N. J. (2015) *Attachment and Emotion Processing in Children with Autism Spectrum Disorders: Neurobiological, Neuroendocrine, and Neurocognitive Considerations* Review Journal of Autism and Developmental Disorders, 2, 222-242. <https://doi.org/10.1007/s40489-015-0048-7>
- Xiao-Jing, S., Xin-Jie, X., Xiang-Zhu, Z., Ying, L., Hui-Shu, Y., Yan, X., Mei-Xiang, J., Qing-Yun, W., Song-Ping, H., Rong, Z., Ji-Sheng, H. (2017) *A Volumetric and Functional Connectivity MRI Study of Brain Arginine-Vasopressin Pathways in Autistic Children* Neuroscience Bulletin 33: 130-142. doi: 10.1007/s12264-017-0109-2.