



Revisión

Conexión neuronal en el trastorno del espectro autista

María Isabel Gómez-León

Departamento de Psicobiología, Universidad Internacional de La Rioja, Logroño, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2018

Aceptado el 12 de febrero de 2019

Palabras clave:

Trastorno del espectro autista
 Conexión neuronal
 Psicobiología
 Neurodesarrollo
 Cerebro

R E S U M E N

El trastorno del espectro autista es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por una estructura cerebral atípica desde los primeros meses de gestación. Estas diferencias estructurales pueden ser la consecuencia de una heterocronía en las divisiones de las células germinales periventriculares. Ya sea debido a un crecimiento demasiado rápido de las células en desarrollo (proliferación), a un defecto en la migración neuronal, o a un fallo en la eliminación de neuronas sobrantes (apoptosis), el resultado es un aumento de las conexiones neuronales de corto alcance y un decremento de las de largo alcance. Las anomalías funcionales que esto conlleva podrían explicar la mayor parte de las manifestaciones cognitivas y conductuales de las personas que lo padecen. El objetivo de este trabajo es integrar y sintetizar los últimos avances en el estudio de las conexiones neuronales que podrían estar implicadas en dichas manifestaciones.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

Neuronal connection in autism spectrum disorder

A B S T R A C T

Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder characterised by an atypical brain structure from the first months of gestation. These structural differences may be the consequence of heterochrony in the divisions of the periventricular germ cells. Whether due to a too rapid growth of developing cells (proliferation), a defect in neuronal migration, or a failure to eliminate leftover neurons (apoptosis), the result is an increase in short-range neuronal connections and an decrease in the long-range. The functional anomalies that this entails could explain most of the cognitive and behavioural manifestations of the people who suffer from it. The aim of this work is to integrate and synthesise the latest advances in the study of neuronal connections that could be involved in these manifestations.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

Keywords:

Autism spectrum disorder
 Neuronal connection
 Psychobiology
 Neurodevelopment
 Brain

Introducción

Sabemos que los niños con trastorno del espectro autista (TEA) no pueden desarrollar determinadas conductas en un periodo crítico de su desarrollo, conductas que serán la base de funciones complejas como la simbolización, la comunicación y la socialización¹. Los estudios de neuroimagen y electroencefalográficos muestran un desarrollo neuronal atípico en estos niños ya desde antes de su nacimiento, dando como resultado un exceso

de conexiones neuronales locales a costa de una reducción de las de largo alcance². Conocer las alteraciones que se producen en la formación de estos circuitos durante el desarrollo de las personas con TEA podría ayudarnos a conocer en profundidad muchos de los síntomas por los que, en la actualidad, se diagnostica este trastorno.

Método

Se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed, Scopus y Google Scholar. Se emplearon las palabras clave *autism, neuronal connection y developmental*, sin restricción idiomática. Los

Correo electrónico: mabelgomezleon@gmail.com

critérios de inclusión para la muestra fueron que se tratara de ensayos clínicos y revisiones bibliográficas y que los artículos hubieran sido divulgados entre 2014 y 2018, a excepción de aquellos que, a pesar de haber sido publicados con anterioridad, presentasen información básica o relevante para la elaboración de este trabajo. Tras una revisión exhaustiva, se tomaron algunas referencias indirectas de las bibliografías de los artículos resultantes de la búsqueda, y se excluyeron aquellos artículos que se alejaban de los objetivos propuestos por este trabajo, como aquellos que hacían referencia fundamentalmente a aspectos genéticos, biomoleculares o conductuales, resultando una muestra de 40 artículos elegidos, preferentemente, por su relevancia y novedad.

Desarrollo cerebral atípico

Desde los primeros meses de gestación la corteza cerebral de los niños con TEA comienza a organizarse de una manera diferente a como lo haría la de un niño normotípico².

Durante el neurodesarrollo prenatal las neuronas deben migrar desde el lugar donde nacen hacia el sitio definitivo que les corresponde para formar las distintas estructuras nerviosas. En los niños con TEA se ha hallado un mayor número de neuronas en las capas más profundas de la corteza cerebral que en los niños control³, indicando que estas neuronas no han finalizado adecuadamente su migración, quedándose en lugares inadecuados y no llegando a alcanzar todas las capas del córtex. El hallazgo de regiones de menor grosor cortical, con neuronas de menor tamaño, y la consecuente reducción de interneuronas, sugieren que la génesis de esta malformación cortical está en la heterocronía de las divisiones de las células germinales periventriculares. De este modo, durante la corticogénesis los neuroblastos que migran radialmente (futuras células piramidales) se desincronizan en su desarrollo de aquellos que siguen una ruta tangencial (futuras interneuronas)³. Esta migración inusual se observa también a través del hallazgo de cuerpos neuronales en la sustancia blanca, lo cual muy probablemente afectará a la formación de redes neuronales y dificultará la comunicación entre las neuronas de las distintas áreas⁴.

Durante el desarrollo sináptico de la corteza cerebral aparece una estructura transitoria, conocida como la subplaca. Las fibras nerviosas que van a establecer contactos en la corteza entran primero en la subplaca y establecen circuitos sinápticos temporales antes de entrar en la placa cortical para establecer sinapsis con las neuronas de las diferentes capas corticales⁵. Se ha hallado un exceso de cuerpos celulares neuronales dentro de la subplaca de los niños con TEA, pudiendo ser consecuencia de una sobreproducción de las neuronas de la placa, una reducción de la apoptosis o efecto de problemas de migración radial o tangencial. El resultado es una alteración de las sinapsis que forman los primeros circuitos de conexión en las áreas de asociación corticales, frontales, parietales y temporales, encargadas de recibir, integrar y procesar la información de distintas modalidades sensoriales^{6,7}.

Probablemente, el aspecto más estudiado de las neuronas de la placa es el papel crítico que desempeñan durante el desarrollo para establecer conexiones talamocorticales y corticocorticales. Funcionalmente, algunos estudios sugieren que las neuronas de la placa participan en la coordinación de la actividad de la red cortical sirviendo como «amplificadores corticales» que conducen a la actividad sincrona durante el neurodesarrollo⁸. Es importante destacar que la capacidad de actuar como amplificadores se pierde cuando el cerebro madura, pero en el caso de alteraciones puede tener un impacto duradero en la fisiología cortical. Otros autores las describen como «guardianes» de la red entre las áreas frontal

y límbica⁹. En este sentido se ha hallado una disminución de las conexiones neurales llevadas a cabo por el sistema límbico, tálamo y cerebelo.

Los cambios anteriormente mencionados, así como la clínica comportamental, acontecen de un modo progresivo. Así, entre los 6 y los 12 meses de edad el área de la superficie cortical (surcos y pliegues que forman la parte superficial de los hemisferios cerebrales) de estos menores crece más rápido, particularmente en determinadas regiones. No obstante, en este periodo todavía no habría síntomas diferenciales en el comportamiento frente a niños no autistas¹⁰. Entre los 12 y los 24 meses el crecimiento es acelerado y sucede al mismo tiempo que aparecen los primeros signos de autismo en el comportamiento¹⁰. A los 3-4 años el perímetro craneal incrementa alrededor del 5-10%^{2,11}, llegando a tener entre los 2 y los 16 años un 67% más de neuronas en el córtex prefrontal (implicado en las funciones ejecutivas) y un 79% más en la región dorsolateral de dicho córtex (implicado en la memoria de trabajo, planificación y control de la atención, entre otras funciones cognitivas) frente a niños controles¹⁰. De este modo, una quinta parte de los niños con TEA tienen cerebros inusualmente grandes a una edad temprana, ya sea debido a un crecimiento demasiado rápido de las células en desarrollo (proliferación)¹², o a un fallo en la eliminación de neuronas sobrantes (apoptosis)¹³ o a ambas causas¹⁴.

Exceso de conexiones locales

Diferentes estudios han encontrado alteraciones debidas a este sobrecrecimiento temprano del cerebro en la densidad celular de diferentes zonas como el tronco cerebral, el sistema límbico, incluidos el hipocampo y la amígdala y el lóbulo prefrontal, temporal y parietal, sugiriendo que las displasias focales pueden explicar la alta prevalencia de convulsiones y anomalías sensoriales en esta población de pacientes³.

A la luz de estudios recientes en estos menores la densidad de espinas dendríticas es mayor en las capas corticales II, III de las regiones frontal, temporal y parietal, y en la capa V (más profunda) de las áreas temporales¹⁵. Estas diferencias se observan especialmente en la capa II, en la cual hay neuronas piramidales encargadas de conectar diferentes regiones corticales de un mismo hemisferio. Dicha capa es una de las que tardan más en madurar y cuyas conexiones sinápticas se forman especialmente durante la etapa posnatal. Un desarrollo precoz de estas células podría explicar el mayor número de conexiones de corta distancia observado en el niño con autismo, y el menor número de conexiones de larga distancia, las cuales precisarían de un tiempo de desarrollo mayor. Este exceso de conexiones de corta distancia puede enlentecer la velocidad de los procesos cognitivos, pudiendo ser la causa de muchas de las dificultades que muestran los niños autistas en el procesamiento de la información. De hecho, estas diferencias estructurales están asociadas a disfunciones en las mismas áreas, es decir, en los lóbulos temporales, especializados en el lenguaje, las caras y los estímulos sociales, lóbulo frontal, implicado en las funciones ejecutivas y lóbulo parietal relacionado con la percepción¹⁵.

Este exceso inicial de espinas no disminuye con el tiempo, a diferencia de lo que sucede en niños controles. De este modo, alrededor de los 9 años el número de sinapsis de un niño sin TEA se reduce un 45%, eliminándose las sinapsis innecesarias con el fin de optimizar la eficiencia y velocidad de la red neuronal. Por contra, en un niño con autismo el número de sinapsis se reduce tan solo un 16%¹⁰, pudiendo afectar no solo a la formación de circuitos neuronales, sino también al número de sinapsis excitatorias.

Este trastorno neuromadurativo incluye los circuitos del sistema límbico, relacionado con el procesamiento emocional, y cerebelo-

tos, implicados en la integración sensoriomotora y el aprendizaje implícito. Las células en el sistema límbico (hipocampo, amígdala, tubérculos mamilares, circunvolución cingulada anterior y núcleos septales) son pequeñas en tamaño y aparecen en mayor densidad en los niños con TEA. Así mismo se ha hallado una reducción en el número de células de Purkinje del cerebelo, que conectan con el tronco cerebral y la corteza cerebral, y una estructura superficial más plana en la corteza cerebelosa derecha en comparación con los niños controles. Estudios recientes han relacionado este desarrollo atípico con las dificultades del aprendizaje implícito y de comunicación que muestran muchos niños autistas¹⁶.

Las reducciones de volumen en las estructuras del sistema límbico se relacionan con un menor desarrollo del árbol dendrítico, como la observada en las neuronas piramidales CA1 y CA4 del hipocampo, implicado en la memoria de trabajo y en la modulación del contexto del miedo¹⁷. Los autores postulan que este hecho puede estar reflejando un desarrollo incompleto entre las conexiones límbicas y las neocorticales.

Respecto a la amígdala parece haber un sobrecrecimiento en la infancia de un 15% en comparación con los controles entre los 2 y 4 años, el cual ha sido relacionado, en niños de 36 a 56 meses, con trastornos sociales y de la comunicación y con un peor pronóstico a la edad de los 6 años¹⁸. La amígdala continúa creciendo durante la adolescencia en niños con desarrollo típico; sin embargo, en los adolescentes con TEA esto no parece ocurrir, observándose en este periodo del desarrollo un número menor de neuronas tanto en la totalidad de la amígdala como en el núcleo lateral¹⁹.

Por otra parte, se ha observado una mayor activación de la amígdala y del hipocampo durante la infancia y la adolescencia. Dado que el hipocampo se conecta con la amígdala mediante una densa red de conexiones recíprocas a través de las cuales ejerce un importante efecto regulador, se ha postulado que la mayor talla observada, tanto en la amígdala como en el hipocampo, puede ser debida a los intentos de adaptación del niño autista a un entorno que es percibido por él como impredecible e incontrolable²⁰.

Algunos autores sugieren que los niños con TEA muestran un patrón de activación típico con una sobreactivación en aquellos circuitos estructural y funcionalmente más «primitivos» y una falta de conectividad en aquellos cuyo desarrollo es más prolongado en el tiempo, e implican estructuras y respuestas más racionales²¹.

Estudios recientes muestran una sobreconectividad entre el lóbulo temporal, el sistema límbico, implicados en el procesamiento emocional, y los ganglios basales, cuya alteración provoca movimientos hipercinéticos y repetitivos. Una de las regiones más relevantes de esta red es el giro temporal medial, involucrada en procesos como la evaluación de la distancia, el reconocimiento facial o la interpretación del significado semántico de las palabras²². Es importante destacar que en los niños con autismo esta región no muestra conectividad con el lóbulo occipital, que recibe y procesa estímulos visuales, ni con el lóbulo frontal, que procesa la información de manera racional, esta falta de conectividad puede estar relacionada con las dificultades que muestran estos niños en el reconocimiento facial. La interrupción de las conexiones en el lóbulo temporal es una de las principales causas de las disfunciones socioemocionales de los pacientes con TEA.

Por otra parte, existe evidencia de hiperconectividad entre el tálamo y la corteza cerebral usando la señal BOLD de correlación cruzada²³, algo que podría estar relacionado con la sobrecarga estimular que en ocasiones muestran los niños autistas. Algunos tractos y estructuras del cerebro están organizados en mapas topográficos, con una estructura y una jerarquía muy bien definidas, como es

el caso del tálamo y la corteza, lo que permite que características muy concretas de la estimulación sensorial sean procesadas por receptores muy concretos y en áreas muy concretas del cerebro, unos de los más estudiados han sido los mapas retinotópicos en el área visual y tonotópicos en el área auditiva. En la corteza las neuronas se agrupan en microcolumnas verticales para procesar las diferentes categorías de la información procedente de los órganos sensoriales, configurando una unidad funcional en los procesos cognitivos superiores. Estas microcolumnas están alteradas en los niños con TEA, son más numerosas y estrechas, tienen una mayor densidad de pequeñas neuronas, un menor número total de interneuronas y una mayor hiperexcitabilidad intracolumnar, especialmente en la corteza prefrontal y temporal³. Esta sobreconectividad local puede estar relacionada con muchos de los trastornos sensoriales que muestran estos niños, como la hipersensibilidad sensorial, y un mayor riesgo de epilepsia. A este respecto es importante destacar la mayor actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal (incluye el área de Broca y el sistema de neuronas espejo, la función lingüística y la cognición social, respectivamente, entre otras)³.

La falta de generalización y el exceso de especificidad y discriminación que muestran estos niños ante algunas tareas también podría ser explicado por este exceso de conectividad local²⁴. La mayor densidad de las minicolumnas requeriría un aumento exponencial en el número de fibra y volumen de materia blanca asociada, tanto en las proyecciones corticocorticales de corto alcance como en las de largo alcance, así como una mayor demanda metabólica y tiempo de conducción. Sin embargo, el número de conexiones de largo alcance y conducción rápida es reducido, mientras que hay un incremento en el número de axones de corto alcance, lo que dificulta la conexión entre diferentes regiones corticales. El número excesivo de axones, delgados e inmaduros, debajo de la corteza cingulada anterior, apoya la presencia de sobreconectividad de corto alcance dentro de los lóbulos frontales¹¹. Este hecho puede estar relacionado con el trastorno del procesamiento sensorial que, se estima, presenta entre el 60% y el 95% de los niños con TEA²⁵. Este trastorno se caracteriza por un déficit en la integración de la información sensorial y la alteración de las interacciones entre los diferentes sentidos²⁵. A este respecto, la teoría mejorada del funcionamiento perceptual²⁶ afirma que una respuesta intensificada a la estimulación sensorial en los mecanismos neuronales de la percepción desde el inicio de la infancia conduce a un enfoque atencional en los fenómenos sensoriales de bajo nivel, a expensas de la interacción social, y un consiguiente cableado atípico del cerebro durante el desarrollo: crecimiento de conexiones neuronales, rededicación de áreas corticales, supresión de la inhibición y «persistencia funcional», lo que da lugar al refinamiento excesivo de procesos de bajo nivel a expensas de procesos de nivel superior (tabla 1).

Subconectividad a larga distancia

Se ha sugerido que un exceso de conectividad local puede ser la causa de una reducción en las conexiones de larga distancia²⁷. Esta subconectividad implica una alteración en la coordinación o integración estructural y funcional de regiones cerebrales cuando la demanda lo requiere y, en numerosas ocasiones, ha sido propuesta como una explicación a las alteraciones nucleares de los niños con autismo.

Este rápido crecimiento cerebral es seguido por un cese brusco entre los 2 y 4 años de edad¹³. El período de sobrecrecimiento tiene lugar durante el momento donde los procesos de sinaptogénesis, apoptosis y mielinización son más activos, pudiendo interferir en el desarrollo normal de las conexiones corticales. La alteración en el crecimiento de las fibras nerviosas es más evi-

Tabla 1
Conexiones a corta distancia

Área cerebral	Hallazgos	Correlato clínico
Capas corticales II, III de las regiones frontal, temporal y parietal y capa V de las áreas temporales	Mayor densidad de espinas dendríticas ¹⁵	Disfunciones en los lóbulos temporales, especializados en el lenguaje, las caras y los estímulos sociales, lóbulo frontal, implicado en las funciones ejecutivas y lóbulo parietal relacionado con la percepción
Circuitos del sistema límbico (hipocampo, amígdala, tubérculos mamilares, circunvolución cingulada anterior y núcleos septales)	Neuronas de menor tamaño, menor desarrollo del árbol dendrítico y mayor densidad ¹⁶	Procesamiento emocional atípico
Circuitos cerebelosos	Reducción en el número de células de Purkinje y estructura superficial más plana en la corteza cerebelosa derecha ¹⁶	Alteración en la integración sensoriomotora, el aprendizaje implícito y la comunicación
Hipocampo	Neuronas piramidales CA1 y CA4 con menor desarrollo dendrítico. Posible desarrollo incompleto entre las conexiones límbicas y las neocorticales ¹⁷	Implicaciones en la memoria de trabajo y en la modulación del contexto del miedo
Amígdala	Sobrecrecimiento entre los 2 y 4 años ¹⁸ . Menor número de neuronas en la adolescencia ¹⁹	Trastornos sociales y de la comunicación
Hipocampo y amígdala	Densa red de conexiones recíprocas entre ambas estructuras ²⁰	Posible consecuencia de un entorno percibido como impredecible e incontrolable
Lóbulo temporal, sistema límbico y ganglios basales	Sobreconectividad entre dichas estructuras ²³	Alteración en el procesamiento emocional y movimientos hiperkinéticos y repetitivos
Giro temporal medial	Escasa conectividad con el lóbulo occipital y frontal ²³	Dificultades en el reconocimiento facial y disfunciones socioemocionales
Tálamo y corteza cerebral	Hiperconectividad entre ambas estructuras ²¹	Sobrecarga estimular
Corteza prefrontal y temporal	Microcolumnas más numerosas y estrechas, con una mayor densidad de pequeñas neuronas, un menor número total de interneuronas y una mayor hiperexcitabilidad intracolumnar ³	Trastornos sensoriales como hipersensibilidad sensorial
Región perisilviana frontal, incluye el área de Broca y el sistema de neuronas espejo	Mayor actividad epileptiforme ³	Alteraciones en las funciones lingüísticas y la cognición social
Áreas sensoriales corticales	Minicolumnas de mayor densidad, número excesivo de axones, delgados e inmaduros, sobreconectividad a corta distancia ²⁵	Trastorno del procesamiento sensorial, déficit en la integración de la información sensorial y alteración de las interacciones entre los diferentes sentidos
Corteza cingulada anterior y lóbulos frontales	Incremento en el número de axones de corta distancia y reducción del número y la velocidad de conexiones de larga distancia ^{11,24}	Falta de generalización y exceso de especificidad y discriminación ante algunas tareas

dente en el lóbulo frontal, cuyas vías de conexión sináptica tardan años en madurar. De este modo, las conexiones de larga distancia entre diferentes regiones del córtex y del subcórtex pueden estar alteradas produciendo una subconectividad entre áreas relevantes del cerebro^{13,27}. Este cese en la maduración neuronal afectaría especialmente a las capas corticales superficiales, las últimas en formarse y las que permiten la asociación con otras áreas del córtex²⁸.

Los niños con TEA presentan deficiencias graves de materia blanca, fibras que asocian distintas áreas del cerebro, entre ellas en el cuerpo calloso, un haz de fibras nerviosas que une los 2 hemisferios cerebrales; un menor número de fibras nerviosas en esta área es indicativo de inmadurez neuronal²⁹.

El cuerpo calloso facilita la conectividad interhemisférica, su estructura predice la función ejecutiva en la infancia y se ha demostrado que se correlaciona con tareas relacionadas con la cognición en niños en edad preescolar²⁹. Los axones del cuerpo calloso se desarrollan rápidamente durante los primeros 10 años de la vida, momento en el que el niño pasa de procesar los detalles de forma aislada a integrar las partes en un todo dominando el procesamiento perceptivo gestáltico, es decir, desde el procesamiento del detalle hasta el de la configuración global. Estudios

de resonancia magnética y comportamentales en niños autistas, que presentaban regiones anteriores del cuerpo calloso significativamente más pequeñas, muestran que estos niños manifestaban déficits en la memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo, habilidades de la teoría de la mente e incapacidad de suprimir respuestas inapropiadas⁶.

El cuerpo calloso en los niños con TEA es desproporcionadamente pequeño, lo que da lugar a una conectividad interhemisférica muy reducida. La interrupción temprana del desarrollo del cuerpo calloso puede influir en el desarrollo estructural de los tractos de materia blanca de largo alcance, que tienen un periodo de maduración más prolongado. Las conexiones de materia blanca de largo alcance facilitan el control sobre la velocidad y el tiempo de activación a través de redes neuronales, y son de una importancia crítica para el rendimiento eficiente en tareas de orden superior³⁰.

Estudios de neuroimagen y electroencefalográficos señalan la existencia de un déficit de conectividad (subconectividad) en las redes neuronales de media y larga distancia, y un exceso de conectividad (sobreconectividad) en las redes locales de los niños autistas, relacionado con el exceso de especificidad en algunas tareas y la falta de generalización²⁴.

El equilibrio entre los procesos de especialización y de integración es necesario para un desarrollo neuropsicológico adecuado; sin embargo, en el caso de los niños con TEA este desarrollo no se da adecuadamente, de manera que las áreas especializadas en el procesamiento de la información están desconectadas unas de las otras, dando como resultado una alteración en la integración neural y cognitiva de la información.

Cuando se mide la activación de 2 áreas cerebrales durante la realización de una tarea la sincronización temporal es un índice de su comunicación o coordinación. Las neuronas de los niños con autismo muestran patrones de activación alterados, incluso en estado de reposo. Las neuronas, a medida que maduran, se activan más rápido hasta llegar a alcanzar un patrón de activación sincrónico que refleja la formación de una red, por el contrario, en las personas con autismo se activan más lentamente y muestran menos sincronía, mostrando un patrón de inmadurez con respecto a los sujetos control³¹. Los estudios de neuroimagen funcional han mostrado una reducción en la actividad coordinada entre regiones corticales distantes y una ausencia en la modulación del procesamiento sensorial temprano de arriba-debajo de largo alcance característico del desarrollo⁶. Los cambios pueden estar vinculados con las dificultades que muestran estos niños para integrar la información en un contexto más amplio que aporte un significado de nivel superior. Los niños pequeños con autismo, de 12 a 46 meses de edad, también muestran esta baja sincronización interhemisférica y, lo más interesante, la fuerza de la sincronización interhemisférica se correlaciona positivamente con las habilidades verbales tempranas y negativamente con la severidad de los síntomas³².

Los niños con TEA no solo tienen una experiencia sensorial diferente respecto al resto, sino que además no pueden integrar de forma adecuada la información procedente de los distintos sistemas sensoriales, repercutiendo de una manera directa sobre otros síntomas nucleares, como el lenguaje y la comunicación, donde la asociación y la integración de señales auditivas y visuales es fundamental.

En este sentido se ha hallado una disminución de las conexiones neurales llevadas a cabo por el sistema límbico, tálamo y cerebelo, sugiriendo una alteración en la maduración del cerebro²¹. El tálamo en conexión con el lóbulo frontal desempeña un papel importante en funciones cognitivas como la memoria y la atención. El núcleo anterior participa en la memoria y las emociones al conectarse con el cíngulo y el lóbulo frontal. El grupo medial está involucrado en la memoria de trabajo. El núcleo ventral transmite información somatosensitiva a la neocorteza. Se ha encontrado que los índices de maduración talámica a partir de los 7 años se encuentran significativamente reducidos en los niños con TEA, siendo similares a los de los grupos de niños control de menor edad, sugiriendo un proceso de interrupción y regresión en el desarrollo de las estructuras neuronales que afectaría también al tálamo²¹.

Estudios recientes³³ muestran cómo la llamada «red de la empatía» (red formada por el giro frontal inferior y el tálamo) se activa más ante imágenes de extremidades en situaciones dolorosas que ante estímulos faciales con una expresión dolorosa, siendo esta activación significativamente mayor en el grupo control que en el grupo de sujetos autistas, especialmente en la corteza somatosensorial secundaria. Los autores sugieren que el defecto de empatía de las personas con TEA depende del tipo de estímulo utilizado, y puede estar relacionado con el nivel de participación del sistema de neuronas espejo.

Los estudios sobre las áreas del córtex que muestran un patrón de conexión reducido coinciden en que son las alteraciones en la corteza prefrontal, y en especial su conexión con la amígdala cere-

bral y las cortezas parietal y temporal las que aparecen con más frecuencia en los estudios realizados en muestras cerebrales humanas y en modelos animales⁵.

La red de subconectividad implica principalmente regiones pertenecientes al sistema límbico y al lóbulo frontal, destacando la corteza orbitofrontal fuertemente conectada con el sistema límbico²¹; esta área del cerebro está implicada en la toma de decisiones, especialmente en aquellas relacionadas con las condiciones de recompensa y castigo, y desempeña un papel clave en el aprendizaje a través del condicionamiento operante, donde una acción se asocia a una respuesta que puede causar en el sujeto emociones positivas (por ejemplo, placer) o negativas (por ejemplo, el miedo). La interrupción de la conectividad entre la corteza orbitofrontal y el sistema límbico sugiere que las emociones que experimentan los sujetos con TEA, que en primer lugar pueden ser procesadas por el sistema límbico, no son capaces de continuar hasta el lóbulo frontal, donde serían comparadas con las experiencias anteriores y, luego, racionalizado, realizando un procesamiento cognitivo de nivel superior.

La red de inhibición frontal y el lóbulo parietal inferior, implicados en la inhibición de respuesta, así como la corteza prefrontal, estando relacionada con la integración de la información sensorial procedente de varias modalidades, muestran un déficit funcional³⁴. Las anomalías en la integración sensorial dan lugar a una alteración de la organización y de la regulación, no solo de la percepción y la acción, sino también del lenguaje, el pensamiento y la emoción. Este déficit de conectividad es más marcado en las conexiones frontoposteriores, encargadas de la comprensión del lenguaje y la memoria de trabajo, y estando relacionadas con la teoría de la mente. Las áreas prefrontales inferior izquierda, temporal posterior derecha y circunvolución fusiforme muestran un déficit de activación en tareas de memoria de trabajo para caras.

La red frontal parietal, una importante área de asociación implicada en la abstracción y la formación de conceptos, también presenta una activación reducida, suponiendo dificultades en la integración, o la comunicación, entre las regiones corticales involucradas en el procesamiento del lenguaje y las imágenes. Los niños con autismo tienen tendencia a usar regiones visuales y espaciales para compensar las regiones corticales de orden superior. En este sentido, los niños con TEA apenas muestran diferencias de activación en esta área durante el procesamiento de frases con alta o baja abstracción, mientras que los niños controles muestran mayor activación ante frases de alta abstracción²⁶.

Por otra parte, hay que destacar que las regiones del lóbulo parietal están implicadas en las funciones espaciales y en la relación entre uno mismo y el medio ambiente

Las conexiones entre la corteza prefrontal ventromedial y la corteza visual temporal, involucradas en el procesamiento de las expresiones faciales y en la comunicación emocional y social, respectivamente, muestran un patrón de activación inusual. La corteza prefrontal ventromedial se activa notablemente cuando la gente piensa en sí misma; esta región cerebral responde siempre de la misma manera en los niños con TEA, tanto si se les pregunta por ellos mismos como por otras personas o cosas²⁶.

La corteza prefrontal medial, la circunvolución cingulada posterior y la unión temporoparietal son zonas que, junto con la amígdala y la ínsula, muestran hipoactividad en las personas autistas con respecto al grupo control durante tareas sociales³⁵. Hay que destacar que la amígdala atribuye valor emocional y motivacional a la información sensoriomotora, de modo que cuando esta presenta un daño a una edad temprana la discriminación de emociones, la toma de perspectiva y la empatía, entre otros, se ven reducidos. Por otra parte, la ínsula correlaciona con una reducida percepción emocional de uno mismo y de los otros.

Tabla 2
Conexiones a larga distancia

Área cerebral	Hallazgos	Correlato clínico
Cuerpo calloso	Regiones anteriores del cuerpo calloso significativamente más pequeñas ⁶	Déficits en el procesamiento perceptivo gestáltico, la memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo, habilidades de la teoría de la mente e incapacidad de suprimir respuestas inapropiadas
Corteza cerebral	Baja sincronización interhemisférica y ausencia en la modulación del procesamiento sensorial temprano de arriba-abajo de larga distancia ^{6,31,32}	Alteraciones en la integración de la información sensorial y contextual, y déficits en las habilidades verbales tempranas
Tálamo	Disminución de conexiones con el cíngulo y el lóbulo frontal ²²	Disfunciones en procesos cognitivos como la memoria y la atención y trastornos emocionales
Corteza orbitofrontal y sistema límbico	Subconectividad entre ambas regiones ²²	Dificultades en el aprendizaje por condicionamiento operante, asociación conducta-consecuencia positiva o negativa
Red de inhibición de la corteza prefrontal y el lóbulo parietal inferior	Déficit de conectividad funcional ³⁴	Anomalías en la integración sensorial, la organización y la regulación perceptiva y conductual, el lenguaje, el pensamiento y la emoción
Red frontoparietal	Déficit de conectividad ^{26,34,36}	Alteraciones en la comprensión del lenguaje, la abstracción y la formación de conceptos, la memoria de trabajo y la comprensión y atribución de pensamientos y emociones
La «red por defecto», que incluye la corteza prefrontal medial, la circunvolución cingulada posterior, el lóbulo temporal inferior (unión temporoparietal) y la formación hipocampal	Hipoactividad ³³	a otras personas (teoría de la mente) Percepción de los objetos aisladamente, lo que impide la comprensión de la escena como un todo, afectando a la ideación, la planificación, la organización y la competencia social
La red entre la corteza prefrontal medial, la circunvolución cingulada posterior, el área temporoparietal, la amígdala y la ínsula	Hipoactividad durante tareas sociales ³⁵	La discriminación de emociones, la toma de perspectiva y la empatía, entre otros, se ven reducidos, correlaciona con una reducida percepción emocional de uno mismo y de los otros
La red del llamado «cerebro social», que incluye el giro fusiforme, el surco temporal superior, la amígdala, la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal	Hipoactivación durante la realización de tareas sociales ^{33,35}	Alteraciones en el reconocimiento de la expresión facial, la interpretación de la mirada, la integración sensorial y la función ejecutiva
Giro frontal inferior, tálamo y sistema límbico (sistema de neuronas espejo)	Hipoactivación ante la observación y la imitación de expresiones emocionales ^{33,36}	Déficit en identificar, entender y predecir los estados de ánimo, emociones y acciones de otras personas. Discapacidad para adoptar el punto de vista ajeno

La activación de la corteza prefrontal medial y occipito-temporal lateral izquierda, relacionadas con la perspectiva en primera o tercera persona, y la identidad del propio cuerpo frente al de otra persona, está atenuada en las personas con autismo, lo que explicaría la percepción alterada que tienen estas personas de su cuerpo. Por otra parte, la menor activación observada en el lóbulo parietal inferior y en el cerebelo explicarían el déficit de imitación gestual característico de personas con TEA³⁵.

La red que incluye la corteza prefrontal medial, la circunvolución cingulada posterior, el lóbulo temporal inferior (unión temporoparietal) y la formación hipocampal, conocida como «la red por defecto», se desactiva cuando la atención se focaliza en una tarea particular y se activa en períodos de reposo, dando lugar a la ideación mental espontánea. Cuando este sistema, implicado en la atención global, es hipoactivo, como es en el caso de los niños autistas, se perciben los objetos aisladamente, lo que impide la comprensión de la escena como un todo, afectando a la ideación, la planificación, la organización y la competencia social³³.

Las áreas de la red neuronal del «cerebro social», una red de regiones cerebrales que incluye algunas partes del lóbulo tempo-

ral (el giro fusiforme y el surco temporal superior), la amígdala y partes de la corteza prefrontal (corteza cingulada anterior y corteza orbitofrontal) presentan hipoactivación en los niños con TEA. Estas áreas están implicadas en el reconocimiento de la expresión facial, la interpretación de la mirada, las alteraciones en la integración sensorial y en la función ejecutiva. Los niños con TEA muestran reducción en estas áreas mientras realizan tareas sociales desde los 6-7 meses, momento en que la respuesta en esas áreas es evidente en un niño normotípico³³.

Cuando los niños autistas realizan inferencias mentales acerca de los ojos activan las regiones frontotemporales, pero no la amígdala, mientras que los controles muestran activación del giro temporal superior y de la amígdala.

Tanto el giro fusiforme, especializado en la percepción facial, como el surco temporal superior, especializado en la percepción del movimiento animado, también llamado «movimiento biológico», son importantes a la hora de detectar e interpretar la información social, como por ejemplo las expresiones faciales. Se ha encontrado que los niños con TEA utilizan redes neuronales diferentes para la descripción de las acciones animales o humanas, y que dejan de desarrollar esta habilidad a partir de los 5 años³⁵.

Los estudios de neuroimagen muestran que las personas con autismo presentan una actividad cerebral reducida en varias regiones clave de la teoría de la mente (regiones cinguladas, surco temporal superior, lóbulo paracentral) y regiones somatosensoriales primarias y secundarias³⁶, pudiendo tener implicaciones en determinadas habilidades sociocognitivas como las estrategias de orientación y exploración visuoespacial, la comprensión de la situación social y las estrategias de estilo atribucional utilizadas durante el proceso intencional. Las «neuronas espejo», un grupo de neuronas del lóbulo frontal y el sistema límbico, necesarios tanto para la imitación como para comprender la intencionalidad y las emociones en la conducta de los demás, respectivamente, no se activan en el caso del niño con TEA, ni durante la observación, ni durante la imitación de expresiones emocionales. Esto explicaría el déficit que presentan las personas con TEA en identificar, entender y predecir los estados de ánimo, emociones y acciones de otras personas y su discapacidad para adoptar el punto de vista ajeno³⁶ (tabla 2).

Conclusión

Los estudios estructurales y funcionales del tejido nervioso en el TEA muestran un patrón de desarrollo atípico caracterizado por un desarrollo acelerado e interrumpido durante los primeros años posnatales. Esta disincronía en el desarrollo de las diferentes áreas cerebrales daría lugar a un incremento en las conexiones neuronales de corto alcance y a una reducción de aquellas de largo alcance, las últimas en madurar. Las consecuencias de dicho desarrollo serían una especialización en las primeras etapas del procesamiento de la información, con especial relevancia en los procesos de abajo-arriba de la percepción, y un déficit en la de integración, manipulación y regulación de la información proveniente de distintas regiones cerebrales, corticales y subcorticales, con especial relevancia en las funciones ejecutivas, sociales y comunicativas. Los últimos hallazgos sobre la neurobiología del TEA son coherentes con las características cognitivas y conductuales asociadas a éste. Sin embargo, este trabajo tan solo pretende ser una breve exposición de los últimos hallazgos encontrados sobre el neurodesarrollo del niño con TEA a nivel neuronal, futuras investigaciones sobre la genética del TEA nos ayudarán a comprender con precisión el origen y la heterogeneidad de sus síntomas.

Bibliografía

- Ruiz-Lázaro PM, Posada de la Paz M, Hijano Bandera F. Trastornos del espectro autista: detección precoz, herramientas de cribado. *Pediatr Aten Primaria*. 2009;11 Supl 17:381–97.
- Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron*. 2007;56:399–413, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.016>.
- Casanova MF, El-Baz AS, Kamat SS, Dombroski BA, Khalifa F, Elnakib A, et al. Focal cortical dysplasias in autism spectrum disorders. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1, <http://dx.doi.org/10.1186/2051-5960-1-67>.
- Sanz-Cortes M, Egana-Ugrinovic G, Zupan R, Figueras F, Gratacos E. Brainstem and cerebellar differences and their association with neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses assessed by fetal MRI. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:452–9.
- Martínez-Morga M, Quesada-Rico MP, Bueno C, Martínez S. Bases neurobiológicas del trastorno del espectro autista y del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: diferenciación neural y sinaptogénesis. *Rev Neurol*. 2018;66:S97–101.
- Hutsler JJ, Casanova MF. Review: Cortical construction in autism spectrum disorder: Columns, connectivity and the subplate. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42:115–34, <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12227>.
- Moretto E, Murru L, Martano G, Sassone J, Passafium M. Glutamatergic synapses in neurodevelopmental disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;8:328–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.0144>, 84(Pt B).
- Luhmann HJ, Kilb W, Hanganu-Opatz IL. Subplate cells: Amplifiers of neuronal activity in the developing cerebral cortex. *Front Neuroanat*. 2009;3, <http://dx.doi.org/10.3389/neuro.05.019.2009>.
- Kostović I, Judaš M, Sedmak G. Developmental history of the subplate zone, subplate neurons and interstitial white matter neurons: Relevance for schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29:193–205, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.09.005>.
- Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, Semendeferi K, Ahrens-Barbeau C, Hallett MJ, et al. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*. 2011;306:2001–10, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1638>.
- Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, Kim SH, Styner M, Wolff JJ, et al. IBIS Network.; Clinical Sites.; Data Coordinating Center.; Image Processing Core.; Statistical Analysis. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*. 2017;542:348–51, <http://dx.doi.org/10.1038/nature21369>.
- Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*. 2005;58(40):177–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.026>.
- Tang G, Gudsnek K, Kuo S-H, Cotrina ML, Rosoklija G, Sosunov A, et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron*. 2014;83:1131–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.040>.
- Amaral DG, Li D, Libero L, Solomon M, Van de Water J, Mastergeorge A, et al. In pursuit of neurophenotypes: The consequences of having autism and a big brain. *Autism Res*. 2017;10:711–22, <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1755>.
- Hutsler JJ, Zhang H. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Res*. 2010;1309:83–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.120>.
- Zhao G, Walsh K, Long J, Gui W, Denisova K. Reduced structural complexity of the right cerebellar cortex in male children with autism spectrum disorder. *PLOS ONE*. 2018;13:e0196964, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0196964>.
- Fanselow MS. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res*. 2000;110:73–81.
- Mosconi M.W, Cody-Hazlett H, Poe M.D, Gerig G, Gimpel-Smith R, Piven J. Longitudinal study of amygdala volumen and joint attention in 2- to 4 year-old children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 66, 509–516, 10.1001/archgenpsychiatry.2009.19, 137–56.
- Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buono-core MH, et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus. *Social Neurosci*. 2008;3:348–55, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1297-04.2004>.
- Paula-Pérez I. Coocurrencia entre ansiedad y autismo. *Las hipótesis del error social y de la carga alostática*. *Rev Neurol*. 2013;56 Supl 1:545–59.
- Pascual-Belda A, Díaz-Parra A, Moratal D. Evaluating functional connectivity alterations in autism spectrum disorder using network-based statistics. *Diagnostics*. 2018;8, <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics8030051>, 51.
- Acheson DJ, Hagoort P. Stimulating the Brain's Language network: Syntactic ambiguity resolution after TMS to the inferior frontal gyrus and middle temporal gyrus. *J Cogn Neurosci*. 2013;25:1664–77, <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.a.00430>.
- Mizuno A, Villalobos ME, Davies MM, Dahl BC, Müller RA. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*. 2005;58:1–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.026>.
- Crippa A, del Vecchio G, Busti Ceccarelli S, Nobile M, Arrigoni F, Brambilla P. Cortico-cerebellar connectivity in autism spectrum disorder: What do we know so far? *Front Psychiatry*. 2016;7, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2016.00020>.
- Shultz S, Klin A, Jones W. Inhibition of eye blinking reveals subjective perceptions of stimulus salience. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:21270–5, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1109304108>.
- Mottron L, Dawson M, Soulières I, et al. Enhanced perceptual functioning in autism: An update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord*. 2006;36, <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-005-0040-7>.
- Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: Developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17:103–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2007.01.009>.
- Hazlett HC, Poe MD, Gering G, Styner M, Chappell C, Smith RG, et al. Early brain overgrowth in autism associated with an increase in cortical surface area before age 2 years. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:467–76.
- Weng SJ, Wiggins JL, Peltier SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C, et al. Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Res*. 2010;1313:202–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.11.057>.
- Ameis SH, Lerch JP, Taylor MJ, Lee W, Viviano JD, Pipitone J, et al. A diffusion tensor imaging study in children with ADHD, autism spectrum disorder, OCD, and matched controls: Distinct and non-distinct white matter disruption and dimensional brain-behavior relationships. *Am J Psychiatry*. 2016;173:1213–22, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15111435>.
- Marchetto MC, Belinson H, Tian Y, Freitas BC, Fu C, Vadodaria KC, et al. Altered proliferation and networks in neural cells derived from idiopathic autistic individuals. *Mol Psychiatry*. 2017;22:820–35, <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.95>.
- Dinstein I, Pierce K, Eyer L, Solso S, Malach R, Behrmann M, et al. Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron*. 2011;70:1218–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.018>.
- Lassalle A, Zürcher NR, Hippolyte L, Billstedt E, Porro CA, Benuzzi F, et al. Effect of visual stimuli of pain on empathy brain network in people with and without autism spectrum disorder. *Eur J Neurosci*. 2018;48:2333–42, <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.14138>.

34. Martínez-Sanchis S. Papel de la corteza prefrontal en los problemas sensoriales de los niños con trastornos del espectro autista y su implicación en los aspectos sociales. *Rev Neurol.* 2015;60:19–S24.
35. Okamoto Y, Kitada R, Miyahara M, Kochiyama T, Naruse H, Sadato N, et al. Altered perspective-dependent brain activation while viewing hands and associated imitation difficulties in individuals with autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin.* 2018;27:384–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.030>.
36. Le Gall E, Iakimova G. Cognition sociale dans la schizophrénie et les troubles du spectre de l'autisme : points de convergences et différences fonctionnelles. *L'Encéphale.* 2018;44:523–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2018.03.004>.