

Jezabel Bravo Medina
Sergio Hernández Expósito

Neurobiología del Autismo

Dpto. Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento
Facultad de Psicología, Universidad de La Laguna

Neurobiology of Autism

Correspondencia:

Sergio Hernández Expósito
Dpto. Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Facultad de Psicología.
Universidad de La Laguna.
Mail. sexposit@ull.es

RESUMEN

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo con debut en la infancia cuyo incremento en la prevalencia ha supuesto que haya dejado de ser considerado una enfermedad rara. Motivado posiblemente por alteraciones de naturaleza genética, diversas estructuras tanto corticales como subcorticales experimentan un desarrollo inadecuado. Estas alteraciones anatomofuncionales incluyen cada vez más a un mayor número de regiones cerebrales, pudiendo el autismo ser considerado como ejemplo de alteración cerebral difusa. Si bien no podemos hablar de un perfil neuropsicológico del autismo, las funciones psicológicas complejas deficitarias con mayor frecuencia en esta población son: atención, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas. Este conjunto de déficits neuropsicológicos es compatible con el sustrato anatomopatológico identificado en esta población. Se realiza una revisión de la literatura científica más reciente respecto a las características neurobiológicas y neuropsicológicas del trastorno. Se aboga en última instancia por una profundización en el estudio neuropsicológico del autismo como medio de mejorar los acercamientos terapéuticos a estos pacientes. Todo el trabajo que se presenta se enmarca en la disciplina científica de la Neuropsicología del Desarrollo y su interés por estudiar las rela-

ciones entre el cerebro y la conducta en el contexto dinámico del desarrollo cerebral.

Palabras clave: Autismo, atención, funciones ejecutivas, lenguaje, memoria, neurobiología, neuropsicología del desarrollo

ABSTRACT

Autism is a neurodevelopmental disorder which begins in childhood. The prevalence has increased in the last years so is no longer considered a rare disease. It is probably motivated by genetic alterations and affects both cortical and subcortical structures which undergo inappropriate development. These anatomic changes include a great number of brain regions so autism can be considered as an example of diffuse brain disorder. While we do not know a neuropsychological profile of autism, complex psychological functions displayed a deficit like: attention, memory, language and executive functions. This set of neuropsychological deficits is consistent with the pathogenetic mechanisms identified in this population. This is a review of recent scientific literature on the neurobiological and neuropsychological characteristics of the disorder. We propose a deeper neuropsychological study of autism to improve therapeutic approaches for these patients. All work presented is part

of the scientific discipline of Developmental Neuropsychology and their interest in exploring the relationships between brain and behavior in the dynamic context of brain development.

Keywords: Autism, attention, developmental neuropsychology, executive functions, language, memory, neurobiology

INTRODUCCIÓN

El Autismo es una patología de inicio en la infancia, caracterizada por: alteración cualitativa de la interacción social, deterioro en la comunicación, y patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos, y estereotipados. (DSM-IV-TR¹; CIE-10²). El diagnóstico no debe explicarse mejor por la presencia de lesión cerebral y/o un Trastorno de Rett o de un Trastorno Desintegrativo Infantil. Los individuos que tienen algunas de estas dificultades, pero en los que la conducta no alcanza los criterios para completar el síndrome, son diagnosticados de Trastorno Generalizado del Desarrollo no especificado (TGD-NE).

En la actualidad, se tiende a considerar que el autismo representa un conjunto amplio de trastornos que comparten aspectos comunes, a saber: déficits en socialización, comunicación e imaginación, siendo más adecuado hablar de Trastornos del Espectro Autista (TEA). En ellos podemos incluir: el autismo clásico, el TGD no especificado (TGD-NE) y el Síndrome de Asperger³. Las diferencias que se han encontrado entre el Autismo y el Síndrome de Asperger radican sobre todo en el cociente intelectual (CI) y en el lenguaje expresivo, siendo ambas medidas superiores en el Síndrome de Asperger. Por su parte, el TGD-NE constituye un grupo heterogéneo que exhibe menos síntomas clínicos que el Autismo⁴.

La prevalencia del Trastorno Autista es de 5 casos cada 10.000 individuos, si bien estos valores oscilan entre 2 y 20 casos, lo que o bien se debe a las diferentes metodologías utilizadas, o es debido a un aumento real del trastorno¹. No obstante, se estima que la prevalencia de este trastorno ha aumentado de 1/1000 en 1988 a 1/150 ó 200 en 2002 para los TEA, y de 1/500 para el Autismo⁵. Este aumento en el número de casos puede deberse a los cambios producidos en los criterios diagnósticos, y demuestra que el autismo no es un trastorno raro, superando en prevalencia a otros trastornos infantiles, como la espina bífida, el cáncer o el síndrome de Down⁶. Esta patología presenta una ratio 3:1 a favor de los varones, si bien las mujeres con autismo son más pro-

piensas a experimentar un retraso mental más grave⁷. Aunque el autismo puede cursar con cualquier Cociente Intelectual (CI), tres cuartas partes de los individuos con autismo tienen retraso mental. Así, los niños con autismo pueden clasificarse como autistas de alto funcionamiento o de bajo funcionamiento dependiendo de la presencia o ausencia de retraso mental (reflejado por un CI mayor o menor de 70). Existen numerosos trastornos médicos asociados al autismo, si bien destaca la epilepsia como una gran comorbilidad con este trastorno, estando presente en uno de cada tres casos⁸.

El autismo es un trastorno presente en todo el ciclo vital. Los marcadores de buen pronóstico y adaptación parecen ser: un alto CI, y la presencia del uso del lenguaje a los 5 años. La estimación del funcionamiento adulto e independencia varía según el nivel de habilidad y el tipo de educación proporcionada. La adaptación en la adultez puede variar de pobre a buena en los sujetos con CI cercano a lo normal, pero tiende a ser pobre en los sujetos con CI por debajo de 50⁸. Recientemente, Seltzer et al.⁹ encontraron una reducción significativa de los síntomas del trastorno y un incremento en las habilidades sociales y comunicativas en la vida adulta en un pequeño subgrupo de autistas (15%).

La etiología del autismo es desconocida, pero existen diferentes aproximaciones teóricas que intentan explicar su origen. Por un lado nos encontramos con los determinantes genéticos, considerando al autismo como uno de los mayores síndromes neuropsiquiátricos heredados. Los estudios con gemelos han mostrado una alta concordancia en gemelos monozigóticos (60-90%) respecto a los dizigóticos (0-10%)¹⁰. En esta misma línea, se ha encontrado que el Síndrome de X frágil está presente en menos del 5% de los individuos con autismo¹¹. Desde este acercamiento, se considera que el autismo es un trastorno poligénico, estando involucrados el cromosoma 15, el gen receptor de GABA, el gen FOXP2, y diferentes genes receptores de ciertos neurotransmisores, como la dopamina, serotonina, glutamato y acetilcolina. Asimismo, parecen estar implicadas diversas proteínas, como la reelina⁶.

Alteraciones del sistema inmune también se han esgrimido como razón etiológica del autismo. Así, estudios recientes sugieren la evidencia de incrementos y decrementos en la función de diferentes segmentos del sistema inmune. Asimismo, una evidencia reciente muestra señales de inflamación en el cerebro y en el flujo cerebrospinal de los individuos con autismo¹².

Existe relación entre el autismo y algunas enfermedades metabólicas. Se ha encontrado en los niños autistas

304 un aumento en la síntesis del metabolismo de la purina, así como hiperlactecidemia y niveles bajos de calcio y magnesio¹³.

Las influencias ambientales relacionadas con la etiología del autismo se han centrado en los factores prenatales. Parece ser que la exposición gestacional a elementos químicos como la talidomida, el valproato y el misoprostol pudieran ser importantes, porque se relacionan con evidencias anatómicas de anomalías ocurridas muy temprano en el cerebro fetal en desarrollo¹⁴.

Asimismo, existen alteraciones médicas asociadas al trastorno autista. Han sido numerosos los estudios relacionados con los trastornos auditivos, dada la sintomatología que presentan estos individuos. Se ha encontrado en estas personas un 3,5% de hipoacusia, siendo este un porcentaje similar al de la población normal. Sin embargo, hay datos que demuestran que un 20% de esta población presenta hiperacusia¹⁵. Existen otras alteraciones asociadas a esta patología, como los trastornos del sueño, cuya prevalencia varía entre el 40% y el 80%, comparado con los niños de desarrollo normal. Los problemas más comunes son: conciliación, mantenimiento, duración y consistencia del sueño, siendo frecuentes las parasomnias. También se observan problemas gastrointestinales, como estreñimiento y/o diarrea crónica y dolor abdominal. No obstante, la prevalencia de estos trastornos varía mucho, entre el 9 y el 70%. En la actualidad, se desconoce qué trastornos gastrointestinales son más comunes en esta población. También se han evidenciado problemas hormonales en las adolescentes con autismo, observándose alteraciones en los niveles de estrógenos y progesterona. Finalmente, se observa también una mayor prevalencia en esta población de: osteoporosis, obesidad, problemas renales, diabetes, alergias, migrañas, hipertensión, dolores dentales, y enfermedades bacterianas y víricas¹⁶.

TEORÍAS EXPLICATIVAS DEL AUTISMO

Existen tres teorías relacionadas con los déficits ocurridos en Autismo: la Teoría de la mente de Baron-Cohen¹⁷, la Teoría de la disfunción ejecutiva, y la Teoría de la coherencia central de Uta Frith¹⁰.

La *Teoría de la Mente* está basada en los estudios de Premack y Woodruff de 1978 y de Wimmer y Perner de 1983. Este concepto se refiere a la habilidad de los niños para tomar la perspectiva de los otros, así como comprender que los otros tienen intenciones, conocimientos y creencias que pueden diferir de las suyas propias. Las investigaciones en niños con desarrollo normal han mos-

trado que la capacidad para comprender la teoría de la mente emerge alrededor de los 3 años. Muchas investigaciones han corroborado las observaciones originales de Baron-Cohen et al.¹⁷, donde los niños con autismo tienen graves dificultades con la teoría de la mente. Algunos estudios han encontrado que los niños autistas con altos niveles de inteligencia son capaces de conseguir resolver el primer e incluso el segundo grupo de problemas de la teoría de la mente, pero tienen dificultades para justificar sus respuestas, y para tareas donde tienen que usar la comprensión de la ironía¹².

Los acercamientos anatómicos al estudio de la teoría de la mente ponen de manifiesto la existencia de una red neural implicada. En efecto, estudios de neuroimagen evidencian la participación del córtex prefrontal medial, especialmente el córtex paracingulado anterior, la confluencia temporoparietal y el polo temporal¹⁰. Paralelamente, estudios clínicos objetivan que la lesión de la corteza prefrontal derecha produce alteraciones del uso pragmático del discurso, afectación del lenguaje no verbal, incapacidad para comprender el sarcasmo o la ironía e incapacidad de empatizar. Todos estos síntomas están relacionados con el autismo. Asimismo, también parecen estar asociadas con esta teoría la amígdala, regiones del lóbulo frontal y temporal, y la corteza cingulada anterior¹⁸.

Sin embargo, la *Teoría de la Mente* no explica la totalidad del conjunto de síntomas y dificultades evidenciadas en el autismo. Esto ha supuesto la elaboración de teorías alternativas, como la que plantea que el perfil clínico-psicológico del autismo puede ser explicado por alteraciones en el *funcionamiento ejecutivo* de esta población. En efecto, las personas con un desarrollo normal emplean varias funciones ejecutivas que van más allá de las actividades automáticas, como: crear estrategias para resolver las conductas, resolver tareas que requieran habilidad para flexibilizar e innovar, hacer planes, o mantener la representación de algo en la memoria de trabajo¹². Cuando se ha evaluado el funcionamiento ejecutivo en el autismo, se ha encontrado un deterioro sustancial en diversas tareas ejecutivas. Así, hay evidencias de que los individuos con autismo, incluso con CI normal, tienen problemas en planificación, organización, cambios de contexto y perseveración⁸. Nuevamente, no obstante, los problemas en el funcionamiento ejecutivo no pueden explicar todos los aspectos del deterioro no social en autistas, y, más importante aún, no pueden explicar las habilidades superiores intactas.

La *Teoría de la Coherencia Central* puede explicar las conductas estereotipadas y repetitivas, así como los inte-

reses restringidos, en los individuos con autismo de alto funcionamiento. Uta Frith propone que los individuos con autismo tienen una dirección limitada hacia la coherencia central, focalizándose en los detalles y pasando por alto el contexto⁸. Por su parte Just et al.¹⁹ proponen que la base de este sistema está en el subdesarrollo de la conectividad neural entre sistemas neurales. En un estudio con resonancia magnética funcional (RMf) se compararon adultos autistas y controles mientras realizaban un test de figuras. Encontraron la misma activación cerebral en ambos grupos con algunas diferencias, entre las que destacaba una activación extraestriatal de regiones de la corteza visual en los autistas frente a la activación de la corteza prefrontal en los controles. Estos hallazgos son consistentes con la idea de un procesamiento sensorial intacto en las primeras etapas (enfaticando las características locales de los estímulos) en autistas, con un funcionamiento inapropiado cuando se requiere extraer las características globales de los estímulos¹⁰. El principal problema de la Teoría de la Coherencia central es la falta de mecanismos neuroanatómicos plausibles.

RESULTADOS NEUROPATOLÓGICOS EN AUTISMO

1. Resultados neuroanatómicos

Los acercamientos experimentales al estudio de las alteraciones estructurales en el cerebro de las personas con autismo han involucrado tanto regiones corticales como áreas subcorticales y las conexiones que ambas establecen. Así, desde los estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) se ha puesto de manifiesto la existencia en población autista infantil de un incremento en la circunferencia, peso y volumen cerebral en comparación con niños controles. Dicho patrón estructural muestra una involución a lo largo del ciclo vital, no observándose las diferencias anatómicas antes descritas en población adulta con autismo. El incremento cortical está relacionado con un aumento significativo de neuronas, fundamentalmente piramidales. Esta situación genera la correspondiente génesis de axones, dendritas, sinapsis y mielina en estas neuronas, lo que produciría un aumento en el volumen de la sustancia blanca y gris, determinando a su vez un mayor peso cerebral. Si bien potencialmente cualquier región cortical es susceptible de experimentar este crecimiento neuronal, en el autismo dichas alteraciones parecen ubicarse, casi en exclusividad, en la corteza frontal y temporal. Dichas regiones tienen un periodo importante de maduración entre los 9 meses y los dos años de vida. Son estructuras que tienen asignada genéticamente la responsabilidad de partici-

par en el lenguaje, las habilidades sociales, emocionales y comunicativas. Quizás esta alteración neuroevolutiva explique, al menos en parte, por qué es en este periodo cronológico (9 meses-2 años) cuando debuta el autismo²⁰.

En un intento de explicar las alteraciones comentadas, Fatemi et al.²¹ proponen que el producto del gen de la reelina, que es una proteína señaladora involucrada en el control de la migración neuronal, en la correcta laminación durante el periodo embrionario y en la plasticidad sináptica durante la vida adulta, está alterado en autismo. Los autores encontraron una reducción del 40% en la reelina, relacionándolo con problemas en la migración neuronal y en la laminación del cerebro y el cerebelo. Además de esta, la proteína Bcl-2, que regula la programación de la muerte celular (apoptosis) en el desarrollo cerebral, también se vio reducida en un 34-51% en el cerebelo de los autistas²².

Por otro lado, se ha encontrado relación entre el tamaño reducido del cuerpo caloso y una disminución en la conectividad funcional de regiones específicas de esta estructura en sujetos autistas²³. Las alteraciones cerebelosas están cobrando recientemente un papel preponderante en la fisiopatología del autismo. Así, Ritvo et al.²⁴, tras el recuento de las células de Purkinje en el cerebelo de cuatro casos de autistas y tres controles, observan en los autistas un decremento en el número de células de Purkinje en los hemisferios cerebelares y en el vermis. La importancia del cerebelo en el autismo estriba en las profusas conexiones bidireccionales que mantiene, vía tálamo, con los lóbulos frontales. En este sentido, el trabajo de Vargas et al.²⁵ aporta las primeras evidencias microscópicas en un estudio posmortem de sujetos autistas, encontrando una respuesta neuroinflamatoria de sustancia blanca y gris en el lóbulo frontal y el cerebelo. También se observó la presencia de activación de la astrogliosis, con ampliación de los cuerpos celulares en las regiones mediales y dorsales de la corteza frontal, asociándose esta activación en el cerebelo con la degeneración de las células Purkinje, células granulares y axones.

Kemper y Bauman²⁶ informaron de alteraciones en el tronco cerebral en tres casos de autismo, concretamente en la oliva inferior, y Bailey et al.²⁷ informaron de displasia olivar en tres de los cinco casos de autismo investigados, y de neuronas ectópicas del complejo olivar en otros dos casos. Asimismo, comunicaron degeneración cortical en cuatro de seis casos de autismo, con engrosamiento de corteza, alta densidad neuronal, presencia de neuronas en la capa molecular, modelos laminares irregulares y pobreza en los límites de la sustancia gris-blanca.

306 En el sistema límbico se ha encontrado un incremento en la densidad de las células y una reducción del tamaño de éstas en el hipocampo, subiculum y amígdala, y aunque con una menor extensión, en el córtex entorrinal, cuerpos mamilares y núcleo septal. Este modelo con neuronas juntas y limitados árboles dendríticos, es similar a lo que se ve típicamente durante las etapas tempranas de maduración cerebral, y puede incluso reflejar rasgos de un cerebro inmaduro²⁶.

El sistema colinérgico juega un papel importante en el desarrollo cortical. Las aferencias colinérgicas inervan el córtex cerebral durante la mayoría de los periodos de diferenciación neuronal y formación sináptica. La interrupción de estas inervaciones durante el desarrollo temprano postnatal da lugar a un retraso en el desarrollo neuronal cortical, generando potencialmente cambios en la arquitectura cortical y déficits cognitivos²⁶. Se han encontrado anomalías en las neuronas colinérgicas del cerebro basal en el autismo²⁸.

El sistema GABAérgico también tiene un importante papel en el desarrollo neuronal temprano, y está involucrado en el autismo. Blatt et al.²⁹ investigaron 4 sistemas de neurotransmisores (gabaérgico, serotoninérgico, colinérgico y glutamatérgico) en el hipocampo. Observaron que el único sistema de neurotransmisión significativamente reducido en los sujetos autistas era el gabaérgico. Por otra parte, Fatemi et al.³⁰ investigaron el nivel de ácido glutámico decarboxilasa (GAD), que es responsable de la conversión de glutamato a GABA en el cerebro. Los niveles de la 65 y 67 kDa GAD fueron medidos en el cerebelo de 5 autistas y 8 controles en el córtex parietal. La proteína 65 kDa GAD se redujo en un 50% en el cerebelo y en un 48% en el córtex parietal en los casos de autismo. Por su parte, la proteína 67 kDa GAD se redujo en un 51% en el cerebelo y en un 61% en el córtex parietal.

En resumen, los estudios postmortem realizados en sujetos autistas han ofrecido evidencia anatómica de anomalías cerebelosas (reducción del número de células de Purkinje) y de corteza frontal.³¹ Igualmente demuestran un mayor peso cerebral en los niños con autismo. Este aumento en el diámetro cefálico estaría presente durante la primera infancia y no en el nacimiento, lo que podría deberse a una aceleración del crecimiento cerebral. Algunos estudios han detectado alteraciones en la densidad de las células nerviosas del sistema límbico, el cerebelo, el tronco cerebral, la amígdala, el lóbulo prefrontal y el temporal. Otros estudios detectan en el cerebelo un descenso de las células de Purkinje, y pérdida de las células granulares y de neuronas de los núcle-

os profundos cerebelosos. No obstante, debemos tener cuidado con estos resultados, dado que los hallazgos no han sido replicados por la escasez de estudios¹³.

2. RESULTADOS NEUROFUNCIONALES

Las técnicas de neuroimagen funcional suponen un importante complemento a los datos evidenciados a partir de los acercamientos estructurales. Considerando que en la mayoría de las ocasiones este acercamiento experimental requiere la realización de una tarea psicológica compleja (memoria, lenguaje, etc.), su utilización ha estado limitada a la población autista de alto rendimiento.

La resonancia magnética funcional permite el estudio del patrón de actividad cerebral que se asocia a la realización de una determinada tarea neuropsicológica. Dada la inexistencia de efectos teratogénicos, esta técnica ha sido ampliamente usada en población patológica³². En los últimos años ha habido un creciente interés por los estudios de RMf en autistas. Just et al.¹⁹ realizaron un estudio de comprensión de frases escritas con adultos autistas, y encontraron una activación diferente en los autistas en las dos principales áreas del lenguaje: el grupo de 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. También se ha demostrado una menor activación del cerebelo ipsilateral, del tálamo contralateral y de las áreas prefrontales motoras durante tareas de movimientos de los dedos. Asimismo, se ha objetivado en diversas tareas como comprensión de historias, búsqueda de figuras enmascaradas, procesamiento de estímulo social y tareas de memoria de trabajo espacial, una activación prefrontal deficiente³³. Por otra parte, Baron-Cohen et al.³⁴ han demostrado que se produce una activación diferente de la amígdala en sujetos con autismo y Síndrome de Asperger al realizar inferencias mentales relacionadas con la teoría de la mente. En estos se activan las regiones fronto-temporales pero no la amígdala; sin embargo, en los controles se evidencia una mayor activación del giro temporal superior y la amígdala. También se han realizado estudios involucrando al sistema de neuronas espejo, que se activa durante procesos imitativos, observacionales y de comprensión de la intención de los otros. En estos estudios, no se activaron las neuronas espejo en la pars opercularis de los niños autistas durante cada observación o imitación de expresiones de caras. Se ha sugerido que esta disfunción temprana en el sistema de neuronas espejo podría estar relacionada con los déficits sociales y emocionales que presentan estos niños³⁵.

Los estudios con tomografía por emisión de positrones (TEP) muestran una elevada utilización global basal de la glucosa cerebral en amplias regiones, especialmente en los núcleos de la base y los lóbulos frontal, parietal y temporal³¹. Asimismo, se han encontrado anomalías en estructuras gangliobasales y en la circunvolución cingulada en sujetos autistas³⁶, y una menor activación del giro temporal superior izquierdo³³, sugiriendo un funcionamiento del lenguaje anormal. En un trabajo de Ohnishi et al.³¹ con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), se detectó en 23 niños autistas una disminución en el flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo de la ínsula bilateral, en el giro temporal superior y en la corteza prefrontal izquierda.

Gracias a los nuevos métodos como la magnetoencefalografía (MEG), con una mayor resolución espacial y registro de la actividad eléctrica mediante campos magnéticos, se ha podido estudiar de forma más precisa la actividad epileptiforme de los sujetos autistas. Lewine et al.³⁷ informaron de una actividad epileptiforme durante el sueño de onda lenta en el 82% de los niños autistas estudiados, presentándose esta actividad incluso sin crisis clínicas, y localizándose principalmente en zonas perisilvianas.

CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS

Las alteraciones neurológicas encontradas en el autismo tienen su lógica repercusión en el rendimiento psicológico complejo de esta población. Dilucidar el conjunto de funciones neuropsicológicas alteradas y preservadas contribuye al esclarecimiento de la etiología del trastorno, y nos sitúa en una posición privilegiada para la implementación de programas de rehabilitación neuropsicológica en estos sujetos. Tal y como sucede en un gran número de patologías infantiles, no ha sido posible, hasta el momento, establecer un perfil neuropsicológico exhaustivo y exclusivo del autismo. Por ello, se asume que en estas personas existe una combinación particular de alteraciones neuropsicológicas unida a un rendimiento adecuado en otras funciones. No obstante lo anterior, existe un importante acuerdo al considerar que aproximadamente el 75% de la población autista tiene retraso mental, con un CI manipulativo superior al verbal³⁸.

Haciendo abstracción de aspectos particulares, en los párrafos que siguen recogemos de forma resumida el conjunto de resultados obtenidos en la investigación neuropsicológica realizada en sujetos autistas articulados en términos de distintas funciones psicológicas complejas.

1. Atención

La atención es central para el adecuado procesamiento de la información y el posterior aprendizaje. Nos permite mantener activo el procesamiento durante un largo periodo de tiempo (atención sostenida) y seleccionar los estímulos relevantes (atención selectiva), así como otras funciones necesarias para el desarrollo tanto individual como social de las personas. En los individuos autistas, encontramos que la atención sostenida se encuentra intacta, pero se ha objetivado en diferentes estudios déficits atencionales en tareas más complejas que requieren de filtrado, atención selectiva y cambio en el foco atencional. Asimismo se evidencian dificultades en estas personas para hacer cambios rápidos en sus expectativas, y déficits específicos en medidas de atención que requieren flexibilidad o cambio entre categorías, contextos o reglas. Este conjunto de dificultades se ha asociado a disfunción del lóbulo frontal. Los autistas también presentan dificultades en atención conjunta, es decir, el acto de coordinar la atención entre los modelos de interacción social y los estímulos ambientales. Se han planteado dos perspectivas teóricas para explicar las alteraciones en atención conjunta de las personas con autismo: la primera asegura que el deterioro social en los individuos con autismo es un efecto secundario de un déficit primario en el funcionamiento cognitivo; la segunda aboga por un deterioro social, específicamente de la cognición social, considerándolo el déficit principal en el autismo¹⁵.

2. Memoria

La memoria es una función psicológica compleja cuyo sustrato neural está ampliamente distribuido por el córtex, implicando también a estructuras subcorticales. Dada esta situación es más adecuado hablar de sistemas de memoria. Las personas podemos mostrar una extraordinaria memoria para un dominio específico de conocimiento, teniendo al mismo tiempo dificultades en otros. Las observaciones clínicas realizadas con individuos autistas sugieren que éstos aprenden a través de una ruta de memoria clásicamente condicionada (estímulo-respuesta-aprendizaje) y mecanismos procesuales, pero muestran una capacidad limitada en flexibilidad, abstracción y generalización de la información almacenada. Diversas investigaciones muestran un recuerdo inmediato adecuado para listas de palabras no relacionadas semánticamente, junto a un span de dígitos intacto. Asimismo, hay evidencia de un buen desarrollo en los mecanismos de aprendizaje asociativo. Sin embargo, las tareas que requieren un alto grado de organización semánti-

308 ca son problemáticas para los individuos autistas, reflejando deficiencias generales relacionadas con la complejidad del material a recordar¹⁵. Asimismo, presentan déficits en la memoria episódica (recuerdo de experiencias), pero no en memoria semántica (conocimiento per se). Benetto et al.³⁹, en un estudio con niños y adolescentes autistas, compararon 19 autistas de alto funcionamiento con un grupo de 19 individuos con diferentes patologías: borderline, disléxicos, TDAH, dificultades de aprendizaje y con trastorno genético. Realizando una evaluación neuropsicológica en funcionamiento ejecutivo y memoria, encuentran un perfil en memoria con: deterioro en la memoria temporal para la información verbal, aprendizaje verbal supraspan, y la habilidad para mantener el contexto apropiado de la información que han aprendido. Este rendimiento es similar al encontrado en los pacientes con déficits en funciones ejecutivas y en pacientes con patología del lóbulo frontal. Este modelo, relacionando los déficits de memoria en autistas con los encontrados en pacientes con lesiones frontales, puede sustentarse en estudios con PET, que indican que el recuerdo episódico está asociado a un incremento del flujo sanguíneo en la corteza prefrontal derecha¹⁵.

3. Lenguaje

El lenguaje es la función que caracteriza a los seres humanos como tales. Es necesario para la adquisición de habilidades fundamentales, para el aprendizaje y para una comunicación adecuada con los otros individuos, por lo que es vital en la interacción social.

En el autismo encontramos preservación o alteración, dependiendo de las habilidades del lenguaje en la que nos centremos y de las diferencias individuales. Podemos, por tanto, encontrarnos con diferentes tipos de perfiles lingüísticos según el lugar del espectro autista en que se encuentre el individuo. En general, los autistas situados en una zona de mayor gravedad presentan mayores alteraciones del lenguaje. Por su parte, los autistas de alto funcionamiento muestran un perfil de menor gravedad en cuanto a la adquisición de los componentes formales del lenguaje, encontrándose alterados los componentes semánticos, pragmáticos, y la fonología suprasegmental⁴⁰. Entre las alteraciones que podemos encontrarnos en estos sujetos está la ecolalia, demostrando a su vez que el procesamiento fonológico no se encuentra alterado. Asimismo podemos observar neologismos, resaltando posiblemente el desajuste en la adquisición de las palabras. También encontramos alteradas la prosodia, la entonación y la comprensión del lenguaje no verbal que acom-

paña a la comunicación. Además, el lenguaje figurativo está notablemente ausente en estos individuos, y su tendencia a tomar las cosas de manera literal demuestra una forma pedante en la comprensión y la producción del lenguaje. Cabe destacar el aprendizaje de la lectura en algunos autistas antes de utilizar un lenguaje significativo en el habla⁸.

Los problemas en el lenguaje expresivo encontrados en el autismo parecen estar relacionados con las dificultades en atención, mientras que la combinación de dificultades del lenguaje receptivo y expresivo parece asociarse con los problemas sociales. Esta hipótesis sugiere que los diferentes perfiles en las habilidades lingüísticas en el autismo se relacionan con déficits en otros dominios del desarrollo⁴¹.

4. Habilidades visoespaciales

Las habilidades visoespaciales son necesarias para relacionarnos con nuestro entorno de forma adecuada. Requieren de la integración de regiones occipitoparietales (*ruta del dónde*) y regiones occipitotemporales (*ruta del qué*). Los individuos autistas han demostrado superioridad en tareas visoespaciales. Así, se ha evidenciado una mayor activación de la corteza visual primaria y regiones occipitotemporales durante tareas de detección de figuras superpuestas⁴². Asimismo, presentan superioridad en tareas donde deben reproducir a 2D o 3D un modelo, lo que requiere una habilidad visoconstructiva. No obstante, esta superioridad no se manifestaría en tareas espaciales que requieran de manipulación de la información, así como planificación o flexibilidad, funciones que se encuentran deterioradas en el autismo³⁹. También se ha investigado el procesamiento que hacen los sujetos autistas de las caras para dar una explicación a los síntomas en la interacción social que presentan. Pierce et al.⁴³ realizaron una investigación usando RMf para observar las respuestas hemodinámicas durante tareas de percepción facial de los autistas adultos. Se centraron en 4 regiones: giro fusiforme, giro temporal superior, giro temporal medio y amígdala. Estos autores encontraron ausencia o débil activación del giro fusiforme, así como una activación reducida del giro occipital inferior, surco temporal inferior y amígdala en los autistas. Concluyen que los autistas utilizan un sistema neural diferente para el procesamiento de caras.

5. Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas podemos entenderlas como “*las capacidades mentales necesarias para la formula-*

*ción de objetivos y la planificación de estrategias idóneas para alcanzar dichos objetivos, optimizando el rendimiento*⁷⁴. Representan el nivel supraordinado del funcionamiento cognitivo, y están vinculadas a la actividad de la corteza prefrontal y a las conexiones que esta establece. Las funciones ejecutivas representan las capacidades que se sitúan en el nivel más elevado de la jerarquía cognitiva, y están presentes en prácticamente la totalidad de las actividades de la vida cotidiana. Por lo tanto, implican el desempeño de las siguientes funciones: capacidad para establecer metas; capacidad para planificar conductas dirigidas a la obtención de la meta establecida; monitorización de la puesta en marcha del plan para comprobar su ajuste al objetivo y a las estrategias iniciales; capacidad para dirigir y mantener nuestra atención hacia un estímulo relevante, tanto interno como externo; capacidad de controlar la interferencia que producen los estímulos irrelevantes; flexibilidad para corregir errores o incorporar conductas nuevas en función de los estímulos del entorno; fluidez verbal y de diseño; y memoria de trabajo⁴⁵. Para la investigación de las funciones ejecutivas se utilizan pruebas y test neuropsicológicos de diversa naturaleza. A continuación se describen las funciones que constituyen este constructo.

La Memoria de Trabajo es un sistema de la memoria que se considera un dominio de la función ejecutiva, y es necesaria para la realización de algunas tareas de resolución de problemas. Las tareas de memoria de trabajo requieren la habilidad para atender, recordar y actuar de forma simultánea con la información mantenida en línea. Aunque se han encontrado déficits en la memoria de trabajo en autistas, estos no parecen ser específicos de este trastorno, pero se relacionan frecuentemente con un déficit en el procesamiento¹⁵. El córtex prefrontal dorsolateral juega un papel muy importante en la memoria de trabajo y en el funcionamiento ejecutivo en general. Estudios de neuroimagen han encontrado que los individuos autistas de alto funcionamiento muestran una reducción de la actividad en la región prefrontal dorsolateral durante las tareas de memoria de trabajo¹².

La Flexibilidad Cognitiva se entiende como la capacidad de cambiar el curso del pensamiento o la acción que estamos llevando a cabo en función de las demandas del medio⁴⁴. La flexibilidad cognitiva se encuentra alterada en los sujetos autistas. El deterioro en esta función se observa mediante las perseveraciones, las conductas estereotipadas y las dificultades para regular actos motores. Numerosas investigaciones utilizando

tareas como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), prueba típicamente utilizada en las evaluaciones neuropsicológicas para medir esta función, han puesto de manifiesto estas alteraciones. En un estudio de Ozonoff y McEvoy⁴⁶ utilizando esta prueba con un grupo de niños autistas y un grupo control formado por TDAH y disléxicos, encontraron deterioro en el número de perseveraciones hechas en el WCST por los niños y adolescentes autistas.

La Planificación es aquella función donde es necesaria la determinación y organización de los pasos y elementos necesarios para llevar a cabo una acción o la consecución de una meta. El plan debe tener en su estructura posibles alternativas y la importancia de las mismas, además de poder realizar cambios si es necesario. Toda esta actividad implica al mismo tiempo la participación de la atención sostenida⁴⁴. En población autista destacan las dificultades en planificación. En el estudio de Ozonoff y McEvoy antes mencionado, se utilizaron para medir esta función la Torre de Hanoi y la Torre de Londres, las pruebas más tradicionalmente utilizadas como medidas de planificación, hallando déficits en esta función⁴⁶.

La Inhibición representa la capacidad para frenar y/o retirar una respuesta saliente o en marcha, no memorizar información irrelevante, inhibir interferencias mediadas por eventos previos y reducir la distracción⁴⁷. En el autismo esta función genera resultados controvertidos. En las pruebas utilizadas típicamente para medir inhibición, como el test de interferencia de Stroop, las pruebas de Stop-task, las tareas go-no-go, o las tareas de priming negativo, los sujetos autistas muestran una normal inhibición. Sin embargo, cuando utilizamos inhibición de respuestas prepotentes, mediante por ejemplo la tarea de la ventana, se observan dificultades⁴⁶.

La Fluidez Verbal y Fluidez de Diseño se definen como la capacidad para evocar respuestas apropiadas ante un estímulo determinado en un tiempo concreto. Se utilizan generalmente como estímulos elicitadores de respuestas, letras, categorías y diseños. Estas funciones demandan gran cantidad de procesos cognitivos: velocidad de procesamiento, conocimiento del vocabulario, memoria semántica, memoria de trabajo, inhibición y atención sostenida⁴⁸. En el autismo, la fluidez semántica se encuentra altamente desarrollada y la fluidez fonética se encuentra conservada en niños autistas de alto funcionamiento, pero deteriorada en los adultos de esta misma categoría. También se encuentra desarrollada la fluidez no verbal⁴⁹.

310 CONCLUSIONES

La revisión de la literatura realizada sobre las bases neurobiológicas y el perfil neuropsicológico del autismo, nos permite extraer las siguientes conclusiones:

1. Existe cierto nivel de inconsistencia respecto al conjunto de síntomas clínicos que ha de cumplir un sujeto para ser considerado autista. Abogar por la etiqueta de espectro autista parece aportar más confusión que claridad diagnóstica.
2. Se observa en la actualidad un incremento significativo de la población que es diagnosticada de autismo. Es probable que la mejora en los instrumentos diagnósticos y la mejor formación de los profesionales clínicos ayude a explicar este incremento de la prevalencia, pero no puede ser la única razón.
3. El estudio neurobiológico del autismo establece que, en algún momento del neurodesarrollo, se produce una alteración, probablemente modulada genéticamente, que afecta al normal desarrollo tanto de estructuras corticales como subcorticales.
4. La utilización profusa de las técnicas de neuroimagen en autismo está haciendo posible la involucración de un mayor número de estructuras cerebrales en el correlato anatomopatológico de este trastorno.
5. Si bien, y atendiendo a las diferencias individuales, no podemos hablar de un *perfil neuropsicológico del autismo*, parecen evidenciarse de forma generalizada en los distintos estudios alteraciones en: atención, lenguaje, memoria, y funciones ejecutivas.
6. Las características neuropsicológicas identificadas en el autismo son compatibles con las alteraciones cerebrales puestas de manifiesto con diversas técnicas.
7. Investigaciones futuras deberán plantearse cuál es el patrón evolutivo de las alteraciones neuropsicológicas encontradas en el autismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson. 2002.
2. Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). 1992.
3. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979; 9: 11-29.
4. Witwer A, Lecavalier L. Examining the validity of Spectrum Disorder Subtypes. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1611-1624.
5. Geschwind D. Advances in Autism. *Annu Rev Med* 2009; 60: 367-380.
6. Muhle R, Trentacoste S, Rapin, I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113: 472-486.
7. Rodríguez-Barrionuevo AC, Rodríguez-Vives MA. Diagnóstico clínico de autismo. *Rev Neurol* 2002; 34 (Sup11): S72-S77.
8. Happé F, Frith U. The neuropsychology of autism. *Brain* 1996; 119: 1377-1400.
9. Seltzer MM, Shattuck P, Abbeduto L, Greenberg, JS. Trajectory of Development in adolescents and adults with autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 234-247.
10. Hill E, Frith U. Understanding autism: Insights from mind and brain. *Phil Trans R Soc Lond B* 2003; 358: 281-289.
11. Zafeiriou D, Ververi A, Vargiami E. Childhood autism and associated comorbidities. *Brain Dev* 2007; 29: 257-272.
12. Sigman M, Spence S, Ting A. Autism from Developmental and Neuropsychological Perspectives. *Annu Rev Clin Psychol* 2006; 2: 327-355.
13. Díaz Atienza F. Bases biológicas del autismo y tratamientos farmacológicos. *Rev Psiquiatr Psicol Niño Adolesc* 2001; 3 (1): 18-31.
14. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 189-199.
15. Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D. Handbook of autism and pervasive developmental disorders. New Jersey: John Wiley & Sons. 2005.
16. Bauman M. Medical Comorbidities in Autism: Challenges to Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 320-327.
17. Baron-Cohen S, Leslie A, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 1985; 21: 37-46.
18. Tirapu-Ustároz J, Pérez-Sayes G, Erekatxo-Bilbao M, Pelegrín-Valero C. ¿Qué es la teoría de la mente? *Rev Neurol* 2007; 44: 479-489.
19. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain* 2004; 127: 1811-1821.
20. Courchense E, Pierce K, Schumann C, Redcay E, Buckwalter J, Kennedy D, Morgan J. Mapping early brain development in autism. *Neuron* 2007; 56: 399-413.
21. Fatemi SH. The role of reelin in pathology of autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 919-920.
22. Fatemi SH, Halt AR. Altered levels of Bcl2 and p53 proteins in parietal cortex reflect deranged apoptotic regulation in autism. *Synapse* 2001; 42: 281-284.
23. Keary C, Minshew N, Bansal R, Goradia D, Fedorov S, Keshavan et al. Corpus Callosum Volume and Neurocognition in Autism. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 834-841.
24. Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB. Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 862-866.
25. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA.

- Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005; 57: 67-81.
26. Palmen S, Van Engeland H, Hof P, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. *Brain* 2004; 127: 2572-2583.
 27. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998; 121: 889-905.
 28. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 183-187.
 29. Blatt GJ, Fitzgerald CM, Guptill JT, Booker AB, Kemper TL, Bauman ML. Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 537-543.
 30. Fatemi SH, Halt AR, Stryker JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 805-810.
 31. Mulas F, Etchepareborda M, Hernández S, Abad L, Téllez de Meneses M, Mattos L. Bases neurobiológicas de los trastornos específicos de la comunicación (espectro autista). *Rev Neurol* 2005; 41 (Supl 1): S149-S153.
 32. Junqué C, Barroso J. Neuropsicología. Madrid: Editorial Síntesis. 1994.
 33. Sokol DK, Edwards-Brown M. Neuroimaging in Autistic Spectrum Disorder (ASD). *J Neuroimaging* 2004; 14: 8-15.
 34. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: An fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1891-1898.
 35. Minshew NJ, Williams DL. The New Neurobiology of Autism: Cortex, Connectivity, and Neuronal Organization. *Arch Neurol* 2007; 64: 945-950.
 36. Lincoln AJ, Courchesne E, Harms L, Allen M. Contextual probability evaluation in autistic, receptive developmental language disorder, and control children: Event related brain potential evidence. *J Autism Dev Disord* 1993; 23: 37-58.
 37. Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics* 1999; 104: 405-418.
 38. Carvajal-Molina F, Alcamí-Pertejo M, Peral-Guerra M, Vidriales-Fernández R, Martín-Plasencia P. Datos neuropsicológicos de niños con trastorno autista y desarrollo intelectual en el intervalo considerado normal. *Rev Neurol* 2005; 40: 214-218.
 39. Bennetto L, Pennington B.F, Rogers SJ. Intact and Impaired Memory Functions in Autism. *Child Dev* 1996; 67: 1816-1833.
 40. Martos J, Ayuda R. Comunicación y lenguaje en el espectro autista: el autismo y la disfasia. *Rev Neurol* 2002; 34 (Supl 1): S58-S63.
 41. Geurts H, Embrechts M. Language Profiles in ASD, SLI, and ADHD. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1931-1943.
 42. Caron MJ, Mottron L, Rainville C, Chouinard S. Do high functioning persons with autism present superior spatial abilities? *Neuropsychologia* 2004; 42: 467-481.
 43. Pierce K, Muller R-A, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform "face area" in autism: evidence from functional MRI. *Brain* 2001; 124: 2059-2073.
 44. Lezak M. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press. 1995.
 45. Rubio-Morell B, Martín-González R, Herreros-Rodríguez O, González-Pérez P, Hernández-Expósito S, Quintero-Fuentes, et al. Evaluación neuropsicológica de la eficacia del metilfenidato-OROS en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2008; 46: 602-608.
 46. Hill, E. Evaluating the theory of executive dysfunction en autism. *Dev Rev* 2004; 24: 189-233.
 47. Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ. Trastornos de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 3): S45-S50.
 48. Martín R, Hernández S, Alonso MA, Izquierdo M, González-Pérez, P, Bravo J. Procesos psicológicos complejos en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una perspectiva neuropsicológica. *Rev Psiquiatr Infanto-Juv* 2010; 27: 48-57.
 49. Hill, E. Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 26-32.