



Artículo de revisión

Introducción a la neurobiología y neurofisiología del Trastorno del Espectro Autista

Introduction to the neurobiology and neurophysiology of the Autism Spectrum Disorder

Julián Acosta¹, Guido Guzman^{1*}, Carla Sesarini², Roberto Pallia³, Nicolás Quiroz¹

1 Laboratory of Biological and Artificial Learning, Departamento de Ingeniería Biomédica, Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2 Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

3 Servicio de Salud Mental Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Cuando se altera el cerebro humano en desarrollo y se produce una disfunción cognitiva, neurológica o psiquiátrica, se originan los Trastornos del Neurodesarrollo, teniendo el Trastorno del Espectro Autista (TEA) un lugar destacado. La prevalencia del TEA es de 1 cada 68 niños, aunque se discuten las variaciones dependiendo la región y la forma de medición. Esta revisión comprende, en parte, las principales características y problemáticas alrededor del desarrollo biológico del cerebro desde el punto de vista genético. Sin embargo, es destacable el factor ambiental incidente de los genes, que tiene influencia pequeña a moderada, aunque a la hora de marcar un desencadenante genético o ambiental clave, existe una gran heterogeneidad etiológica del TEA. Por otra parte, en este trabajo se abarcarán cambios estructurales y funcionales en el sistema nervioso central, analizando las características neurofisiológicas y morfológicas que intervienen en el trastorno. Así mismo, se analizan los avances de los resultados actuales en investigación que tratan de dar luz sobre la etiología del TEA e identificar soluciones específicas a las deficiencias cognitivas que éste produce. En conclusión, esta revisión destaca cómo ciertas anomalías no conocidas previamente, y que incluso cambian los paradigmas con respecto a lo que sabemos sobre la neurobiología de los TEA, son marcadas como punto de partida para profundizar nuestro conocimiento.

Palabras clave: autismo, neurociencias, neurofisiología, biología, neurodesarrollo

Abstract

In the human brain, alterations occur during the neurodevelopmental stages that are associated to cognitive, neurologic and psychiatric dysfunctions, are known as neurodevelopmental disorders. The Autistic Spectrum Disorder (ASD) is listed prominently in this group, since 1 out of 68 kids are affected, although this prevalence changes among regions and type of measurement. This review encompasses, in part, the main features and problems about the biological development of the brain from a genetic point of view. However, it is noteworthy that the environmental factor has little to moderate influence, although it is difficult to find a key genetic or environmental factor to trigger the etiological heterogeneity seen in ASD. Moreover, this study covers structural and functional changes in the central nervous system analyzing the neurophysiological and morphological characteristics that are taken over by the disorder. Recent updates in ASD research regarding both the etiological and specific solutions to the cognitive deficiencies of the disorder are also reviewed here. Here we present the highlights to how certain abnormalities, not previously associated to the neurobiology of ASD, represent a starting point to deepen our knowledge of this disorder.

Keywords: autism, neurosciences, physiology, biology, neurodevelopment

Introducción

El sistema nervioso inicia su desarrollo durante la embriogénesis siguiendo una guía genética, pero en constante interacción con el ambiente, y continúa reformándose hasta los últimos años de vida. A este proceso se lo denomina neurodesarrollo. Cuando éste se altera y produce una disfunción cognitiva, neurológica o psiquiátrica, da lugar a lo que se denomina Trastornos del Neurodesarrollo (TND) (Artigas-Pallarés, Guitart & Gabau-Vila, 2013).

Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su quinta edición (American Psychiatric Association, 2013), los TND incluyen: discapacidad intelectual, trastornos de la comunicación, trastornos del espectro autista (TEA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos específicos del aprendizaje, trastornos motores y otros trastornos del neurodesarrollo.

Los TEA son un grupo de alteraciones del neurodesarrollo que se caracterizan por la presencia de dificultades tempranas en la comunicación social, intereses restringidos y comportamientos repetitivos. Se estima que 1 de cada 68 niños lo padece en Estados Unidos (Baio, 2014), con una prevalencia mundial estimada del 1-2% (Kim et al., 2011; Hsu, Chiang, Lin & Lin, 2012; Idring et al., 2012; Blumberg et al., 2013; Russell, Rodgers, Ukoumunne & Ford, 2014; Saemundsen, Magnússon, Georgsdóttir, Egilsson & Rafnsson, 2013).

La incidencia ha aumentado en los últimos años, en parte como consecuencia de una mayor concientización y mejor diagnóstico, pero también por un aumento real debido posiblemente a factores ambientales no conocidos hasta el momento. Sin embargo, esta estimación no es general. En Latinoamérica, el caso de Méjico estudiado por Fombonne et al. (2016), la prevalencia es de 1 en 115 niños escolarizados, mientras que en una encuesta a padres indica que 1: 45 chicos de 3 a 17 años presentan TEA en Estados Unidos, si

* Correspondencia: Guido B. Guzman. Correo: guido.guzman@hospitalitaliano.org.ar.

bien son discutidos las preguntas realizadas por la encuesta. Aunque parezca contradictorio e indique un aumento abrupto de la prevalencia, los datos del estudio del Christensen (2016) indican que la tasa de 1 en 68 niños se mantuvo, que también ha habido un aumento en la clasificación de desórdenes del TEA y un decrecimiento en la cantidad de clasificados como discapacitados intelectuales (Polyak, Kubina & Girirajan, 2015). En un estudio hecho en Dinamarca (Hansen, Schendel & Parner, 2015), hasta el 60% de la prevalencia puede ser producto de la categorización y clasificación del TEA y no de la prevalencia estadística específicamente.

Por muchos años se distinguieron diferentes categorías como el autismo clásico, síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE). El primero presenta déficit en el desarrollo del lenguaje verbal, dificultades sociales y comportamientos repetitivos. Mientras que los individuos con síndrome de Asperger se caracterizan por desarrollar el lenguaje verbal particular, en general sin retraso cognitivo, y muchos con un cociente intelectual mayor. Los que no entran en estas dos categorías se englobarían en los TGD-NE (Baron-Cohen, 2011).

Actualmente la definición diagnóstica ha evolucionado, y el DSM-5 enfatiza el concepto de “espectro autista”, que elimina las categorías y utiliza sólo niveles de severidad según la ayuda o soporte necesarios por el paciente. Así, los criterios diagnósticos de TEA son:

1. Déficit persistente en la comunicación e interacción social en múltiples complejos.
2. Déficit en la reciprocidad socio-emocional, desde acercamiento social inadecuado y falta de capacidad para tomar turnos en una conversación, comparten menos los intereses, emociones o afectos; hasta fracaso para iniciar o responder a interacciones sociales.
3. Déficit en la comunicación no verbal usada para la interacción social, desde comunicación verbal y no verbal pobremente integrada, anomalías en el contacto visual y lenguaje corporal, dificultades para entender y usar gestos; hasta una falta total de expresiones faciales y comunicación no verbal.
4. Déficit en desarrollar, mantener y entender relaciones, desde dificultades adaptando el comportamiento a varios contextos sociales; dificultades en el juego imaginativo y hacer amigos, hasta la ausencia de intereses en los pares.
5. Los síntomas deben estar presentes en el período de desarrollo temprano (aunque no se manifiesten completamente hasta que las demandas sociales excedan las capacidades, y aunque puedan estar enmascaradas por estrategias aprendidas más adelante).
6. Los síntomas causan impedimentos sociales, ocupaciones u otros clínicamente significativos.
7. Estos síntomas o dificultades no pueden ser explicadas mejor por discapacidad intelectual o retraso del desarrollo global. La discapacidad intelectual y los trastornos del espectro autista suelen coincidir, por lo que, para establecer el diagnóstico comorbido de ambas, la comunicación social debe ser menor a la esperada para el nivel de desarrollo general.
8. Patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidos y repetitivos, manifestado por al menos 2 de los siguientes:
 - i. Movimientos estereotipados o repetitivos, uso de objetos o el habla (estereotipias motoras simples, ordenar o tirar objetos, ecolalia, frases idiosincráticas).
 - ii. Insistencia en la similaridad, adherencia inflexible a rutinas, o rituales de comportamiento verbal o no verbal (extrema angustia al cambio, dificultades en la transición, patrones de pensamiento rígido, ritual de saludos, tomar siempre la misma ruta o la misma comida todos los días).
 - iii. Intereses altamente restringidos que son anormales en intensidad o foco (fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, interés circunscripto excesivamente).
 - iv. Hiper o hiporeactividad o interés inusual en los aspectos sensoriales del ambiente (indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicas, olfateo o tacto excesivo de objetos, fascinación visual por luces o movimiento).

A su vez, la severidad del trastorno se determina por la comunicación social y los comportamientos repetitivos, y consta de 3 niveles: el primero requiere algo de apoyo, el segundo necesita un apoyo sustancial y el tercero necesita un apoyo muy sustancial.

Etiología: genética y ambiente

La evidencia científica sugiere que estos trastornos tienen una gran influencia genética, aunque también dependen de factores ambientales. Esto se hace evidente en estudios con gemelos: la coincidencia de autismo en gemelos homocigotas (idénticos) es mayor que en gemelos heterocigotas (no idénticos, mellizos). Se calcula una heredabilidad de alrededor del 80%. Sin embargo, la arquitectura genética del autismo es compleja, con interrelaciones gen-ambiente específicas y mecanismos epigenéticos tomando un papel importante (Corrales & Herbert, 2012).

Si bien actualmente se conoce que el ambiente afectaría la expresión de la información genética, aún no están dilucidados los factores específicos que influirían el desarrollo de TEA. Un riesgo consistente sería una mayor edad materna y paterna, aunque se desconoce el mecanismo biológico subyacente (Sandin et al., 2012; Hultman, Sandin, Levine, Lichtenstein & Reichenberg, 2011; Roelfsema et al., 2012). A su vez, algunos factores gestacionales (como complicaciones del embarazo y exposición a químicos) descritos por Rodier (2011) se han propuesto como factores de riesgo. Condiciones perinatales y neonatales heterogéneas también han sido asociadas (Brown et al., 2014; Gardener, Spiegelman & Buka, 2009). Por el contrario, la suplementación con ácido fólico previa y durante el embarazo parece ser un factor protector (Surrén et al., 2013).

Evidencias genéticas

En los últimos años se ha avanzado considerablemente en la comprensión de la base genética de los TEA. Cientos de variantes han sido propuestas como predisponentes, siendo necesario validarlas y entender cómo las redes de genes interactúan para producir los diferentes fenotipos.

Si bien se han identificado una serie de genes candidatos, a pesar de los avances tecnológicos, sólo entre 6-15% de los individuos con autismo tendrán un diagnóstico genético identificable. Los estudios actuales sugieren una herencia multifactorial, incluyendo heterogeneidad genética (Bauman, 2010).

Al igual que con otras enfermedades comunes con contribución genética, el autismo podría ajustarse a un modelo en el que múltiples variantes comunes, cada una con un efecto pequeño a moderado, interactúan entre sí y con factores ambientales, para dar lugar a los TEA. Estas mismas variantes contribuyen a la variación normal en la cognición y comportamiento en individuos no afectados, pero combinadas, producirían el trastorno. Este modelo explicaría la presencia de rasgos subumbrales en familiares no autistas de primer grado, ya que se espera que tengan un subconjunto de variantes genéticas que causan autismo en el individuo afectado (Geschwind, 2011).

La lista de genes y regiones cromosómicas asociadas con TEA es muy extensa y excede los objetivos del presente trabajo (Connolly & Hakonarson, 2014). A continuación, se mencionan algunos datos relevantes:

1. Cerca del 10% de los pacientes presentan además un trastorno monogénico como Frágil X (FXS), Esclerosis Tuberosa (TSC), síndrome de Rett, entre otros (Goldani, Downs, Widjaja, Lawton & Hendren, 2014).
2. El 2% de los individuos con TEA presentan anomalías citogenéticas que incluyen las regiones cromosómicas 5p15, 15q11-q13, 17p11, 22q11.2, entre otras, de las cuales el locus 15q11-q13 representa cerca del 1% de los casos (Cook et al., 1998).
3. Uno de los estudios más grandes publicados (10000 pacientes y familiares directos) identificó variantes genéticas en los genes CDH10 y CDH9 en la región 5p14.1 asociadas con susceptibilidad a TEA. La contribución de ésta región cromosómica a la adhesión celular y su conexión con la susceptibilidad a autismo indicarían que la conformación en la estructura física y la conectividad funcional del cerebro conduciría a las manifestaciones clínicas (Wang et al., 2009).
4. Secuenciando la región codificante del genoma (exoma) en tríos se observó que las mutaciones puntuales de novo son mayoritariamente de origen paterno (4:1) y se correlacionan positivamente con la edad paterna (O’Roak et al., 2012), consistente con el aumento de riesgo de TEA para hijos de padres de edad avanzada (Sandin et al. 2012).

Mientras que la mayoría de las variantes asociadas con TEA no han sido replicadas, no necesariamente deben ser descartadas. Por el contrario, un escenario probable se deriva de la hipótesis de que la susceptibilidad genética en los TEA es debida a una multitud de variantes que aditivamente aumentan el riesgo, pero individualmente tienen un impacto de pequeño efecto (Connolly & Hakonarson, 2014).

La conclusión general más obvia de los estudios genéticos publicados es la extraordinaria heterogeneidad etiológica de los TEA. Ningún gen específico es responsable de la mayoría de los TEA; incluso las formas genéticas más comunes representan no más del 1-2% de los casos (Geschwind, 2011). Los genes que se han asociado con TEA pueden agruparse en tres grandes categorías de acuerdo si participan en: la estructura y actividad sináptica, síntesis de proteínas o regulación de la expresión génica (Ghosh, Michalon, Lindemann, Fontoura & Santarelli, 2013).

Desde el punto de vista de la biología molecular, se han encontrado alteraciones en los sistemas de neurotransmisores como la serotonina (5-HT) y el ácido gamma-amino-butírico (GABA). En particular, han sido descritos la hiperserotoninemia, una alteración en la trayectoria del desarrollo de la capacidad de síntesis cerebral de serotonina y una reducción en la expresión de enzimas de síntesis de GABA y sus receptores (Chugani 2011). Esto llevaría a un desbalance neuroquímico excitatorio/inhibitorio que podría tener implicancias en el neurodesarrollo. También alteraciones en hormonas como la vasopresina y la oxitocina (ambas con funciones en el comportamiento social y afectivo) (Yamasue et al., 2012). Los andrógenos parecen estar implicados en el desarrollo prenatal, y hay evidencia de una asociación entre niveles de testosterona fetal y rasgos autistas (Pfaff, Rapin & Goldman 2011; Baron-Cohen et al., 2011); esto estaría de acuerdo con la teoría llamada de “perfil cognitivo masculino extremo” (o cerebro masculino extremo). Esta teoría propone que los niños autistas poseen pobre empatía (la habilidad para identificar y entender los pensamientos y sentimientos de otros y responder a éstos con emociones apropiadas) y alta sistematización (interés por los sistemas, en términos de construirlos y analizarlos, siendo un sistema algo que sigue reglas).

Además, alteraciones en el sistema inmune también afectarían un gran rango de procesos del neurodesarrollo (por ejemplo, neurogénesis, proliferación, apoptosis, sinaptogénesis, y pruning sináptico); estas alteraciones serían neuroinflamación activa persistente, aumento en la concentración de citoquinas proinflamatorias en sangre y líquido cefalorraquídeo y funciones de inmunidad celular anormal. Todas estas particularidades parecen ser importantes en los TEA, pero aún no está totalmente esclarecido el proceso biológico subyacente (Onore, Careaga & Ashwood, 2012) (véase **Figura 1 y 2**).

Todas estas alteraciones interactúan de manera compleja en el neurodesarrollo, y el resultado es un sistema nervioso con conexiones y centros de procesamiento estructural y funcionalmente diferentes al llamado neurotípico.

Entre los hallazgos más consistentes se encuentra un patrón de crecimiento del volumen cerebral característico: antes de nacer los niños que desarrollarán autismo tienen un volumen cerebral menor, alrededor de los 2 años de vida presentan un sobrecrecimiento que resulta en un mayor volumen cerebral comparado con niños control, que luego se normaliza, y como consecuencia los adolescentes y adultos tienen un volumen cerebral normal o incluso menor a los individuos neurotípicos (Courchesne, Campbell & Solso, 2011).

La sustancia gris conforma la corteza cerebral y los núcleos, lugares de procesamiento de información más importantes del sistema nervioso. A su vez, el lóbulo frontal es un área de la corteza cerebral que además de tener funciones motoras y de producción de lenguaje, posee un área muy interesante en neurociencias cognitivas llamada “Corteza Prefrontal”. Ésta, a su vez, se divide en corteza prefrontal dorsolateral (CPD) y corteza prefrontal medioorbital” (CPM). La primera se encarga de las funciones ejecutivas, es decir, de dirigir nuestro comportamiento y planear acciones. La segunda se relaciona con el control de las emociones e inhibición de los impulsos, y es parte importante del “cerebro social”. Un hallazgo consistente en personas con TEA es el aumento del volumen del lóbulo frontal (Brun et al., 2009; Hazlett, Poe, Gerig, Smith & Piven, 2006; Palmen et al., 2005). Por su parte, lo visto por Mitchell et al. (2009) y por Carper, & Courchesne (2005) indica que la CPD y CPM también parecerían tener un volumen incrementado, aunque los estudios sobre esta última no son consistentes (Herbert et al., 2004; Hardan et al., 2006; Girgis et al., 2007).

La circunvolución fusiforme es una región cortical ubicada en la cara inferior del lóbulo temporal, especializada en el reconocimiento de objetos y, en particular, en el reconocimiento de caras. No parecen haber cambios consistentes en el volumen de la misma en comparación con individuos de desarrollo típico. Sin embargo, la activación de esta zona sí es diferente: frente a rostros emocionalmente neutros, los individuos con TEA tienen una menor activación de esta área, aunque si se focaliza la visión sobre los ojos excluyendo el resto del rostro, esta área se activa normalmente (Hadjikhani et al., 2004), al igual que cuando se les presentan caras familiares (Pierce, Haist, Sedaghat & Courchesne, 2004), pero no cuando se muestran caras de desconocidos (Pierce & Redcay, 2008). De lo anterior se infiere que en los pacientes con TEA encontramos un déficit atencional o motivacional para la observación de caras emocionalmente neutras o no familiares, que se compensa si el rostro que están observando es familiar.

La circunvolución temporal superior, por su parte, tiene entre sus funciones el procesamiento de movimientos de los ojos, y el análisis visual de información social de la mirada y el movimiento corporal. En individuos con TEA, tienen menor volumen de sustancia gris y alteraciones en su posicionamiento acorde a los estudios de Boddarta et al. (2004) y Levitt et al. (2003).

El lóbulo de la insula es un área cortical que se encuentra oculta bajo el lóbulo parietal y temporal y entre sus funciones se distingue la interocepción, es decir, la capacidad de percepción de lo interno; por ejemplo, el dolor y la opresión que acompaña a la angustia, la aceleración del corazón cuando frente una emoción fuerte, entre otras. Esta región tan importante tiene un volumen menor de materia gris en adultos autistas (Kosaka et al., 2010).

Otras áreas importantes son aquellas relacionadas con el lenguaje: el área de Broca, encargada de la producción del lenguaje, presenta un volumen disminuido en adultos autistas (Abell et al., 1999), y en niños, asimetría hacia la derecha (De Fossé et al., 2004; Herbert et al., 2002); y el área de Wernicke, encargada de la comprensión del lenguaje, si bien las alteraciones no son consistentes en los estudios, tendría un mayor volumen y lateralización en el área izquierda en niños con TEA de 12 a 19 años (Knaus et al., 2009).

El cíngulo anterior, una región de la cara interna de los hemisferios cerebrales encargado de distintas funciones tales como el control de las emociones, integración cognitiva y expresión del comportamiento, tendría un menor volumen en adultos con TEA (Haznedar et al., 1997; Haznedar et al., 2000; McAlonan et al., 2002).

El sistema de neuronas espejo es un conjunto de células nerviosas que se activan cuando vemos a otros realizar una determinada acción, como mover las manos o demostrar emociones mediante expresiones faciales. Es muy importante en tareas de imitación y, por ende, el aprendizaje por imitación. Así como interviene al imitar movimientos, participa en lo denominado “Teoría de la mente”, ponerse en el lugar del otro y deducir pensamientos y sentimientos. En los niños y adolescentes con TEA se encuentran déficits en la activación de este sistema de neuronas espejo frente a la observación e imitación de caras con emoción (Dapretto et al., 2006; Williams et al., 2006); Martineau, Andersson, Barthélémy, Cottier & Destrieux (2010) indican que esto podría explicar, en gran parte, la dificultad social desarrollada en estas personas.

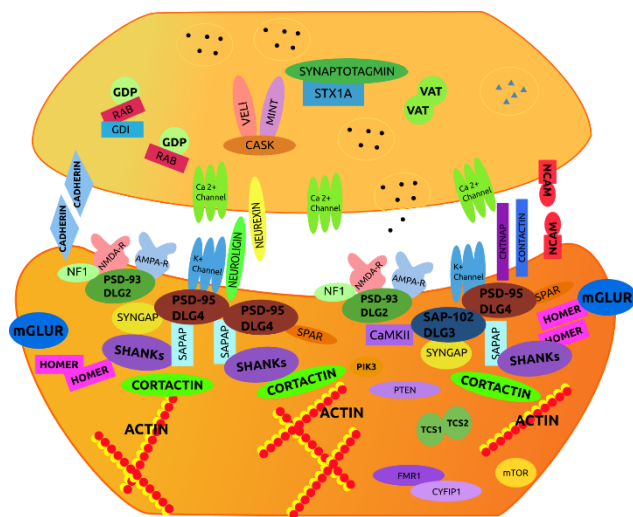


Figura 1. Proteínas sinápticas posiblemente involucradas en trastornos del neurodesarrollo (adaptado de Banerjee et al, 2014).

Cambios estructurales y funcionales en el sistema nervioso central

La mayoría de los estudios están hechos en pocos pacientes, seguimientos clínicos por periodos (González, Solovieva, Lázaro, Quintanar, & Machinskaya, 2014; Solovieva, García, Machinskaya & Quintanar, 2012), o estudios post-mortem de jóvenes con autismo, algo que limita las conclusiones que podemos inferir de éstos

Otra región con funciones cognitivas importantes de nuestro cerebro es la amígdala, centro nervioso ubicado profundamente en el lóbulo temporal, que se activa ante situaciones que nos evocan emociones como el miedo y la desconfianza frente a otras personas (antes incluso de que nos sea consciente), siendo fundamental debido a sus conexiones con otras zonas corticales -donde están almacenadas las memorias a largo plazo- para el aprendizaje emocional. En individuos autistas el volumen de la amígdala sigue el ritmo de crecimiento del volumen cerebral total: aumenta en niños (en mayor grado que en personas neurotípicas) pero disminuye de tamaño en adolescentes y adultos. (Nordahl et al., 2012; Schumann et al., 2004; Schumann, Barnes, Lord & Courchesne 2009).

En los individuos con TEA, tanto la sustancia gris como la sustancia blanca están afectadas de manera particular. Se encontraron diferencias en trectos ubicados en el cerebelo y cuerpo calloso -un gran tracto de sustancia blanca que conecta ambos hemisferios cerebrales. Estudios más específicos hechos por Frazier y Hardan (2009) reportaron una característica sobresaliente: en los individuos con TEA se encuentran conexiones corticales inter-hemisféricas deficientes, mientras que las intrahemisféricas son excesivas.

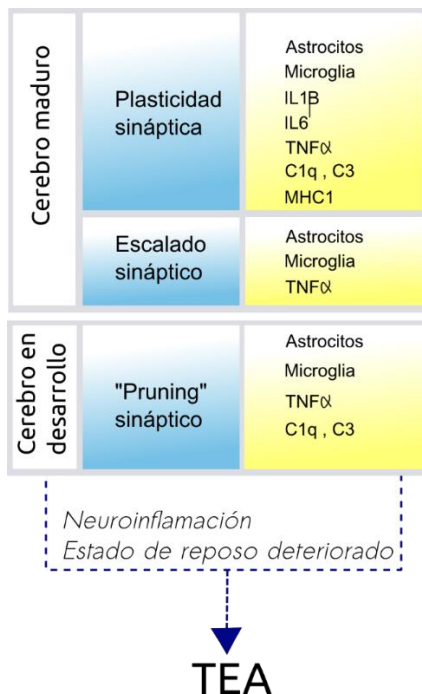


Figura 2. Alteraciones en sistema inmune con probables implicancias en trastornos del espectro autista (adaptado de Voineagu & Eapen, 2013).

Conclusión

Las bases neurobiológicas de los trastornos generalizados del desarrollo es unos de los apasionantes y aún poco dilucidados temas dentro de las neurociencias. Las que se mencionaron anteriormente son algunas de las alteraciones que se pueden encontrar en el cerebro autista, sin embargo, nuevos estudios se publican periódicamente. Estos estudios en algunos casos desentrañan ciertas anomalías no conocidas previamente, e incluso cambian los paradigmas con respecto a lo que se sabe sobre la neurobiología de los TEA. Como neurocientíficos, es nuestro desafío día a día trabajar diligentemente para esclarecer las causas de estos trastornos y encontrar la mejor manera de ayudar o acompañar a las personas que lo padecen.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen especialmente el apoyo del Instituto Universitario del Hospital Italiano, particularmente a la Dra. Valeria Burgos del Departamento de Ingeniería Biomédica, la Dra. Carina Ferrari y la Lic. Mariana Barbich del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental, por sus aportes en la edición de este artículo. También al Servicio de Salud Mental Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires y todo su equipo de

colaboradores, quien sin ellos nuestros desarrollos e investigaciones no se hubieran llevado a cabo, mencionando particularmente a la Dra. Silvia Baetti y a la Lic. Carolina Routourou.

Referencias

Abell, F., Krams, M., Ashburner, J., Passingham, R., Friston, K., Frackowiak, R., ... & Frith, U. (1999). The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport*, 10(8), 1647-1651.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Artigas-Pallarés, J., Guitart, M., & Gabau-Vila, E. (2013). Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. *Revista de neurología*, 56(Supl 1), S23-34.

Baio, J. (2014). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries* (Washington, DC: 2002), 63(2), 1-21.

Baron-Cohen S. *Autismo y Síndrome de Asperger*. Alianza Editorial. 2010.

Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Auyeung, B., Ashwin, E., Chakrabarti, B., & Knickmeyer, R. (2011). Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS Biol*, 9(6), e1001081.

Bauman, M. L. (2010). Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics*, 7(3), 320-327.

Blumberg, S. J., Bramlett, M. D., Kogan, M. D., Schieve, L. A., Jones, J. R., & Lu, M. C. (2013). Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged US children: 2007 to 2011–2012. *National health statistics reports*, 65(20), 1-7.

Boddaert, N., Chabane, N., Gervais, H., Good, C. D., Bourgeois, M., Plumet, M. H., ... & Brunelle, F. (2004). Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage*, 23(1), 364-369.

Brown, A. S., Sourander, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., McKeague, I. W., Sundvall, J., & Surcel, H. M. (2014). Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Molecular psychiatry*, 19(2), 259-264.

Brun, C. C., Nicolson, R., Leporé, N., Chou, Y. Y., Vidal, C. N., DeVito, T. J., ... & Thompson, P. M. (2009). Mapping brain abnormalities in boys with autism. *Human brain mapping*, 30(12), 3887-3900.

Carper, R. A., & Courchesne, E. (2005). Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biological psychiatry*, 57(2), 126-133.

Christensen, D. L. (2016). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR. Surveillance Summaries*, 65.

Chugani D.C., *Neurotransmitters*. (2011) In: Amaral DG, Dawson G., Geschwind D.H., *Autism spectrum disorders*. (566–575) New York, NY: Oxford University Press.

Connolly, J. J., & Hakonarson, H. (2014). Etiology of autism spectrum disorder: A genomics perspective. *Current psychiatry reports*, 16(11), 1-9.

Cook, E. H., Courchesne, R. Y., Cox, N. J., Lord, C., Gonen, D., Guter, S. J., ... & Courchesne, E. (1998). Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. *The American Journal of Human Genetics*, 62(5), 1077-1083.

Corrales M.A., Herbert M. *Autism and environmental genomics: synergistic systems approaches to autism complexity*. In: Amaral D.G., Dawson G., Geschwind D.H., (2011) *Autism spectrum disorders*. (875–92) New York, NY: Oxford University Press.

Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011). Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain research*, 1380, 138-145.

Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, 9(1), 28-30.

- De Fossé, L., Hodge, S. M., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., McGrath, L., ... & Tager-Flusberg, H. (2004). Language-association cortex asymmetry in autism and specific language impairment. *Annals of neurology*, 56(6), 757-766.
- Fombonne, E., Marcin, C., Manero, A. C., Bruno, R., Diaz, C., Villalobos, M., ... & Nealy, B. (2016). Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-17.
- Frazier, T. W., & Hardan, A. Y. (2009). A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biological psychiatry*, 66(10), 935-941.
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2009). Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British journal of psychiatry*, 195(1), 7-14.
- Geschwind, D. H. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in cognitive sciences*, 15(9), 409-416.
- Ghosh, A., Michalon, A., Lindemann, L., Fontoura, P., & Santarelli, L. (2013). Drug discovery for autism spectrum disorder: challenges and opportunities. *Nature reviews Drug discovery*, 12(10), 777-790.
- Girgis, R. R., Minshew, N. J., Melhem, N. M., Nutche, J. J., Keshavan, M. S., & Hardan, A. Y. (2007). Volumetric alterations of the orbitofrontal cortex in autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(1), 41-45.
- Goldani, A. A., Downs, S. R., Widjaja, F., Lawton, B., & Hendren, R. L. (2014). Biomarkers in autism. *Frontiers in psychiatry*, 5(AUG).
- González, M. A. M., Solovieva, Y., Lázaro, E., Quintanar, L., & Machinskaya, R. (2014). Análisis neuropsicológico y neurofisiológico en una niña con autismo: estudio longitudinal con resultados de intervención. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 9(2), 72-79.
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., Chabris, C. F., Clark, J., Steele, S., ... & Harris, G. J. (2004). Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. *Neuroimage*, 22(3), 1141-1150.
- Hansen, S. N., Schendel, D. E., & Parner, E. T. (2015). Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA pediatrics*, 169(1), 56-62.
- Hardan, A. Y., Girgis, R. R., Lacerda, A. L., Yorbik, O., Kilpatrick, M., Keshavan, M. S., & Minshew, N. J. (2006). Magnetic resonance imaging study of the orbitofrontal cortex in autism. *Journal of Child Neurology*, 21(10), 866-871.
- Hazlett, H. C., Poe, M. D., Gerig, G., Smith, R. G., & Piven, J. (2006). Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism. *Biological psychiatry*, 59(1), 1-6.
- Haznedar, M. M., Buchsbaum, M. S., Metzger, M., Solimando, A., Spiegel-Cohen, J., & Hollander, E. (1997). Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154(8), 1047-1050.
- Haznedar, M. M., Buchsbaum, M. S., Wei, T. C., Hof, P. R., Cartwright, C., Bienstock, C. A., & Hollander, E. (2000). Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry*.
- Herbert, M. R., Harris, G. J., Adrien, K. T., Ziegler, D. A., Makris, N., Kennedy, D. N., ... & Takeoka, M. (2002). Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *Annals of neurology*, 52(5), 588-596.
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Filipek, P. A., Kemper, T. L., Normandin, J. J., ... & Caviness, V. S. (2004). Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Annals of neurology*, 55(4), 530-540.
- Hsu, S. W., Chiang, P. H., Lin, L. P., & Lin, J. D. (2012). Disparity in autism spectrum disorder prevalence among Taiwan National Health Insurance enrollees: age, gender and urbanization effects. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(2), 836-841.
- Idring, S., Rai, D., Dal, H., Dalman, C., Sturm, H., Zander, E., ... & Magnusson, C. (2012). Autism spectrum disorders in the Stockholm Youth Cohort: design, prevalence and validity. *PLoS one*, 7(7), e41280.
- Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y. J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E. C., ... & Song, D. H. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*.
- Knaus, T. A., Silver, A. M., Dominick, K. C., Schuring, M. D., Shaffer, N., Lindgren, K. A., ... & Tager-Flusberg, H. (2009). Age-related changes in the anatomy of language regions in autism spectrum disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 3(1), 51-63.
- Kosaka, H., Omori, M., Munesue, T., Ishitobi, M., Matsumura, Y., Takahashi, T., ... & Morita, T. (2010). Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders. *Neuroimage*, 50(4), 1357-1363.
- Levitt, J. G., Blanton, R. E., Smalley, S., Thompson, P. M., Guthrie, D., McCracken, J. T., ... & Toga, A. W. (2010). Cortical sulcal maps in autism. *Cerebral Cortex*, 13(7), 728-735.
- Martineau, J., Andersson, F., Barthélémy, C., Cottier, J. P., & Destrieux, C. (2010). Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism. *Brain research*, 1320, 168-175.
- McAlonan, G. M., Daly, E., Kumari, V., Critchley, H. D., van Amelsvoort, T., Suckling, J., ... & Schmitz, N. (2002). Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain*, 125(7), 1594-1606.
- Mitchell, S. R., Reiss, A. L., Tatusko, D. H., Ikuta, I., Kazmerski, D. B., Botti, J. A. C., ... & Kates, W. R. (2009). Neuroanatomic alterations and social and communication deficits in monozygotic twins discordant for autism disorder. *American Journal of Psychiatry*.
- Nordahl, C. W., Scholz, R., Yang, X., Buonocore, M. H., Simon, T., Rogers, S., & Amaral, D. G. (2012). Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study. *Archives of general psychiatry*, 69(1), 53-61.
- O'Roak, B. J., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N., Coe, B. P., ... & Turner, E. H. (2012). Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*, 485(7397), 246-250.
- Onore, C., Careaga, M., & Ashwood, P. (2012). The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain, behavior, and immunity*, 26(3), 383-392.
- Palmen, S. J., Pol, H. E. H., Kemner, C., Schnack, H. G., Durston, S., Lahuus, B. E., ... & Van Engeland, H. (2005). Increased gray-matter volume in medication-naïve high-functioning children with autism spectrum disorder. *Psychological medicine*, 35(04), 561-570.
- Pfaff, D. W., Rapin, I., & Goldman, S. (2011). Male predominance in autism: neuroendocrine influences on arousal and social anxiety. *Autism Research*, 4(3), 163-176.
- Pierce, K., & Redcay, E. (2008). Fusiform function in children with an autism spectrum disorder is a matter of "who". *Biological psychiatry*, 64(7), 552-560.
- Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F., & Courchesne, E. (2004). The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*, 127(12), 2703-2716.
- Polyak, A., Kubina, R. M., & Girirajan, S. (2015). Comorbidity of intellectual disability confounds ascertainment of autism: implications for genetic diagnosis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(7), 600-608.
- Rodier P.M. Environmental exposures that increase the risk of autism spectrum disorders. In: Amaral D.G., Dawson G., Geschwind D.H., 2011. *Autism spectrum disorders* (863-874) New York, NY: Oxford University Press.
- Roelfsema, M. T., Hoekstra, R. A., Allison, C., Wheelwright, S., Brayne, C., Matthews, F. E., & Baron-Cohen, S. (2012). Are autism spectrum conditions more prevalent in an information-technology region? A school-based study of three regions in the Netherlands. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(5), 734-739.
- Russell, G., Rodgers, L. R., Ukoumunne, O. C., & Ford, T. (2014). Prevalence of parent-reported ASD and ADHD in the UK: findings from the Millennium Cohort Study. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(1), 31-40.
- Saemundsen, E., Magnússon, P., Georgsdóttir, I., Egilsson, E., & Rafnsson, V. (2013). Prevalence of autism spectrum disorders in an Icelandic birth cohort. *BMJ open*, 3(6), e002748.
- Sandin, S., Hultman, C. M., Kolevzon, A., Gross, R., MacCabe, J. H., & Reichenberg, A. (2012). Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(5), 477-486.

- Schumann, C. M., Barnes, C. C., Lord, C., & Courchesne, E. (2009). Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biological psychiatry*, 66(10), 942-949.
- Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., Kwon, H., Buonocore, M. H., ... & Amaral, D. G. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *The Journal of Neuroscience*, 24(28), 6392-6401.
- Solovieva, Y., García, M., Machinskaya, R., & Quintanar, L. (2012). Evaluación neuropsicológica y electrofisiológica en un adolescente autista y su corrección. *Rev. chil. neuropsicol. (En línea)*, 7(2), 91-97.
- Surén, P., Roth, C., Bresnahan, M., Haugen, M., Hornig, M., Hirtz, D., ... & Schjølberg, S. (2013). Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *Jama*, 309(6), 570-577.
- Wang, K., Zhang, H., Ma, D., Bucan, M., Glessner, J. T., Abrahams, B. S., ... & Kim, C. E. (2009). Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature*, 459(7246), 528-533.
- Williams, J. H., Waiter, G. D., Gilchrist, A., Perrett, D. I., Murray, A. D., & Whiten, A. (2006). Neural mechanisms of imitation and 'mirror neuron' functioning in autistic spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 44(4), 610-621.
- Yamasue, H., Yee, J. R., Hurlmann, R., Rilling, J. K., Chen, F. S., Meyer-Lindenberg, A., & Tost, H. (2012). Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance prosocial behavior: from animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *The Journal of Neuroscience*, 32(41), 14109-14117a.
- Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, et al. Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. *National health statistics reports; no 87*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2015.