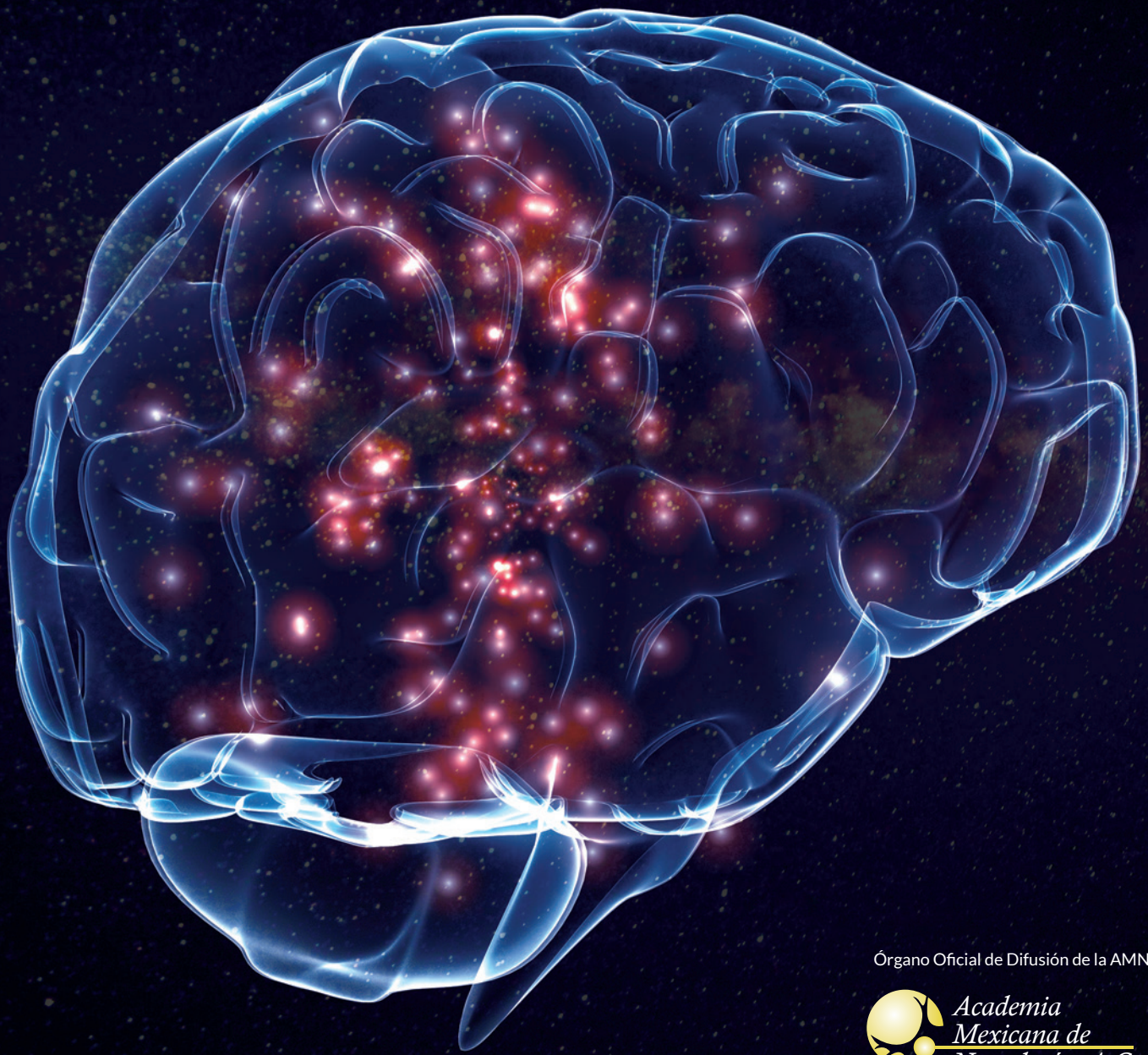
Rev Mex Neuroci ahora en CONACyT

Vol. 18, núm. 4 (julio-agosto de 2017)

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.



Revista Mexicana de Neurociencia; 18,4 (2017):30-45

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Contribución original

Machado, Calixto[1] Rodríguez, Rafael[2] Estévez, Mario[1] Leisman, Gerry[3,4,5] Chinchilla, Mauricio[1] Portela, Liana[1]

[1]*Departamento de Neurofisiología Clínica, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de La Habana, Cuba*
[2]*Centro Internacional de Restauración Neurológica, Ciudad de La Habana, Cuba*
[3]*The National Institute for Brain & Rehabilitation Sciences, Nazareth, Israel*
[4]*School of Health Sciences, University of Haifa, Mt. Carmel, Israel*
[5]*Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Facultad 'Manuel Fajardo', Ciudad de la Habana, Cuba*

Trastorno del Espectro Autista: un reto para las neurociencias

Autism Spectrum Disorder: a challenge for the neurosciences

Resumen

Introducción: Hoy en día se considera que el Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un modelo para el estudio de la conectividad cerebral.

Objetivo: Para entender mejor la naturaleza de las conectividades cerebrales en los autistas electrofisiológicamente.

Métodos: La conectividad se subdivide en Conectividad Estructural o Anatómica (CA) y la Conectividad Funcional (CF). Se estudió un grupo de 21 autistas diestros, 13 hombres y 8, de 3 a 9 años de edad. Un grupo control, pareados en edad y sexo con los pacientes se incluyó en el estudio.

Resultados: Se observó una conexión aumentada en estructuras localizas cercanamente, lo que indica una sobre-conectividad (over-connectivity) local en el niño autista, pero se demostró un menor valor de la densidad, probabilidad, y fuerza de las conexiones (sub-connectivity) para las redes de media y larga distancia. El "grand average" de la Anisotropía Fraccional (AF) medida en los tractos Fascículo Longitudinal Superior (FLS), Fascículo Longitudinal Inferior (FLI), y Arquatus (Arq), demostró que existe una AF significativamente mayor en el hemisferio cerebral derecho en comparación con el izquierdo. Se encontró una concentración significativamente menor del NAA/Cr en el hemisferio izquierdo, y al calcular la correlación entre la FA y la concentración del NAA/Cr, se demostró una correlación significativa positiva para el hemisferio izquierdo, mientras que en el hemisferio derecho la correlación significativa negativa. Los autistas mostraron menores valores de coherencia en el hemisferio derecho en la condición video sin audio.

Conclusiones: Se concluye que en la fisiopatología del TEA, puede coincidir un exceso de conectividad local, con un déficit de conectividad a media y larga distancia, quizás como consecuencia de alteraciones en la eliminación o formación de sinapsis.

Palabras clave

Autismo; desorden del espectro autista; EEG; coherencia; conectividad anatómica; conectividad funcional, MRI

Abstract

Introduction: Autistic spectrum disorder (ASD) can be better understood by examining its nature by analyzing brain connectivity.

Objective: To better understand the nature of brain connectivities in autistics electrophysiologically.

Methods: Brain connectivity can be subdivided into structural or anatomical connectivity (AC) and functional connectivity (FC). A group of 21 autistics, 13 male and 8 female, aged 3 to 9 years were studied. A control group, matched for age and sex with the patient group were also examined.

Results: Increased connectivity between closely related structures was observed, indicating local over-connectivity in ASD as well as a lower power spectral density value, probability, and strength of connection (sub-connectivity) for networks of medium and long distances. The "grand average" fractional anisotropy (FA) measured at the longitudinal superior fasciculus, the longitudinal inferior fasciculus, and at the arcuate fasciculus, showed that there is a significantly higher (FA) in the right cerebral hemisphere compared with the left. A significantly lower concentration of normalized N-acetyl aspartate (NAA/Cr) was found in the left hemisphere, and calculating the correlation between the FA and the concentration of NAA/Cr, a significant positive correlation for the left hemisphere was shown, while the right hemisphere correlation was significantly negative. ASD individuals showed lower values of coherence in the right hemisphere in the video without audio condition.

Conclusions: It is concluded that in the pathophysiology of ASD is associated with an excess of local connectivity, with a deficit of connectivity in medium and long distances, perhaps as a result of alterations in the elimination or synapse formation.

Keywords

Autism; autism spectrum disorder; EEG; coherence; anatomic connectivity; functional connectivity, MRI

Correspondencia:
Prof. Gerry Leisman MD, Ph.D., (Corresponding Author)
The National Institute for Brain & Rehabilitation Sciences-Israel
Bareket 7-A, Zichron Ya'acov, Israel
Teléfono: +972-52-420-5643
Email: g.leisman@alumni.manchester.ac.uk

Introducción

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un complejo trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza clínicamente por dificultades de la interacción social, alteraciones del lenguaje, variados estereotipos de comportamiento, y déficits cognitivos. Presentan además poca tolerancia a la frustración, risas o llantos sin motivo aparente, y demuestran hiperactividad o son muy pasivos, no hay juego simbólico, carecen de juego creativo. La mayoría de estos síntomas pueden aparecer al año y medio de edad, comenzando con retrocesos en el desarrollo del niño.[1]

La palabra autismo, del griego *auto-*, de *autós*, 'propio, uno mismo', fue utilizada por primera vez por el psiquiatra suizo Eugene Bleuler en un tomo del *American Journal of Insanity*, en 1912. La clasificación médica del autismo no ocurrió hasta 1943, cuando el Dr. Leo Kanner, del Hospital Johns Hopkins, estudió a un grupo de once niños e introdujo la caracterización autismo infantil temprano. Al mismo tiempo un científico austríaco, el Dr. Hans Asperger, utilizó coincidentemente el término psicopatía autista en niños que exhibían características similares. El trabajo del Dr. Asperger, sin embargo, no fue reconocido hasta 1981 (por medio de Lorna Wing), debido principalmente a que fue escrito en alemán.[2-4]

El trastorno autista, a veces llamado autismo o TEA clásico, es la forma más grave de ASD, mientras que otras afecciones a lo largo del espectro incluyen una forma más leve conocida como síndrome de Asperger, una afección rara llamada síndrome de Rett, el trastorno de desintegración infantil y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (generalmente conocido como PDD-NOS). Aunque el TEA varía significativamente en carácter y gravedad, se observa en todos los grupos étnicos y socioeconómicos, y afecta a todos los grupos etarios. Los expertos calculan que tres de cada seis niños de cada 1,000 sufrirán de TEA.[1-2-5]

Hoy en día muchos autores consideran a TEA como una "epidemia" a nivel mundial. Falta mucho por conocerse en cuanto a la epidemiología del autismo, pero se sabe que aparece en cualquier parte del mundo sin preferencias geográficas, afecta a todos los grupos étnico-raciales y a todos los niveles socio-económicos. Se encuentra cuatro veces más frecuente en varones que en mujeres y el tiempo de duración de la vida es normal por lo general. No obstante, La prevalencia de los TEA aumenta dramáticamente en las últimas décadas. La mayoría de los estudios llevados a cabo entre 1960 y1980 muestran una prevalencia que van desde 2 a 5 de cada 10,000. En los estudios publicados en la década del 2,000 la prevalencia que oscila entre 30 a 60 en 10,000, con un aumento en los últimos años hasta 50 a 114 en 10,000 niños.[6,2]

Aunque las razones de su incremento aún se debaten, pues se considera que no hay más autistas, sino que se diagnostica más; hay evidencias de una creciente incidencia del trastorno. Las estadísticas se ven influidas por el tipo de definiciones empleadas más abiertas o más restringidas, un mayor nivel de información en las poblaciones, mayor entrenamiento del personal profesional; todo lo cual hace que casos anteriormente con probabilidad de ser pasados por alto, ahora se diagnostican. La Red para la Monitorización del Autismo y de Discapacidades del Desarrollo (The Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network) indicó una prevalencia general para los sitios correspondientes a la Red, de 14.7 por 1,000 (1 en 68) en niños de 8 años de edad. En Cuba, si bien no se ha realizado un estudio sistemático de la prevalencia a nivel nacional, se observa un incremento en el diagnóstico del TEA, lo que ha dado lugar al desarrollo de escuelas especializadas, y distintos programas para la rehabilitación del niño autista.[2,7]

Según el Manual DSM-V para el diagnóstico del TEA se deben cumplir los criterios A, B, C y D:8

A. Déficits persistentes en la comunicación y en la interacción social en diversos

contextos, no atribuibles a un retraso general del desarrollo, manifestando simultáneamente los tres déficits siguientes:
B. Patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidas y repetitivas que se manifiestan al menos en dos de los siguientes puntos:
C. Los síntomas deben estar presentes en la primera infancia (pero pueden no llegar a manifestarse plenamente hasta que las demandas sociales exceden las limitadas capacidades).
D. La conjunción de síntomas limita y discapacita para el funcionamiento cotidiano.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la etiología de la TEA, que van desde "la coherencia central debilitada ("weak central coherence")," perturbaciones en el desarrollo de la "teoría de la mente", "hiperconectividad local" o " teoría de subconectividad local" (local underconnectivity theory), "desconexión funcional del desarrollo", reflejando diferentes niveles de análisis y puntos de vista distintos disciplinarias, desde anatómicas, fisiológicas, o cognitiva, a los enfoques psicológicos teorías recientes sugieren que la integración coordinada de patrones de actividad transitorios en diversas regiones del cerebro es esencial para el procesamiento de la información. [9-12]

Hoy en día se considera que el TEA es un modelo para el estudio de la conectividad cerebral. La conectividad se subdivide en Conectividad Estructural o Anatómica (CA) y la Conectividad Funcional (CF). Aunque existe una asociación entre AC y la FC, otros autores han definido un nuevo tipo de conectividad funcional, conocido como conectividad efectiva.[5,13]

La conectividad estructural se mide mediante técnicas de imágenes de resonancia magnética (IRM) estructural, como la imagen de tensor de difusión (DTI). Esta técnica analiza la integridad estructural de los tractos de sustancia blanca en el cerebro. La Anisotropía Fraccional (AF), detectada mediante DTI, es una medida de la coherencia de la direccionalidad de difusión. La tractografía basada en DTI se puede utilizar para presentar tractos de fibras, permitiendo la asociación de trayectorias de fibras para mapeos invivo.[5,14] Recientemente se ha introducido la teoría de grafo ("Graph Theory") para evaluar varios parámetros de la CA.[15]

Para evaluar la CA, la resolución espacial que logran las técnicas DTI-IRM permite la identificación de áreas funcionales pertinentes involucradas en estado de reposo y en especial tareas experimentales. Sin embargo, estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) y de tomografía por emisión de positrones (PET) no ofrecen la resolución temporal necesaria para describir completamente la conectividad funcional y efectiva dentro y entre las dos redes locales o de larga distancias. Sin embargo, las técnicas de electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG) ofrecen la resolución temporal necesaria para lograr completamente este objetivo.[5]

Una medida de EEG sensible a cambios en la CF es la coherencia cuadrática, o simplemente denominada coherencia del EEG. Por lo tanto, se presume que los índices de coherencia de fase EEG, que son principalmente las medidas de correlación de fase, evalúan la co-activación de diferentes áreas del cerebro. La coherencia del EEG también puede ser entendida en términos del grado de sincronía oscilatoria (bloqueo de fase) entre dos regiones del cerebro, y proporciona una medida de la conectividad funcional electro-cortical. El análisis de coherencia EEG es una técnica no invasiva que se puede aplicar para estudiar las relaciones funcionales entre los electrodos del cuero cabelludo separadas espacialmente y para estimar las similitudes de los componentes de forma de onda generada por la acción de masas de las neuronas en las regiones corticales subyacentes.[5]

Otra de las técnicas diagnósticas utilizadas en el estudio de TEA es la espectroscopia por resonancia magnética, la cual permite evaluar alteraciones en la concentración de

los metabolitos cerebrales. Es una técnica no invasiva, se basa en el análisis de la concentración de diversas moléculas en una zona anatómica mediante los pequeños cambios de frecuencia de precesión de un elemento (habitualmente el hidrógeno, pero también pueden utilizarse el fósforo y el sodio), según la molécula de la que forme parte. Cada elemento tiene una frecuencia de precesión determinada dentro de un campo magnético. Cuando dicho elemento forma parte de distintas moléculas, el resto de elementos perteneciente a dichas moléculas producen pequeñas variaciones en la frecuencia de precesión. Estos estudios pueden realizarse tanto in vitro como in vivo, lo cual amplía enormemente las posibilidades para analizar numerosos trastornos neurológicos. Una vez efectuado el análisis espectroscópico del volumen examinado se obtiene una curva en la que cada metabolito tiene una posición determinada y constante. El análisis cuantitativo viene determinado por el pico de altura de cada metabolito. Los metabolitos cerebrales más importantes en la espectroscopia cerebral son el N-acetilaspartato (indicativo de densidad y viabilidad neuronal), la colina (indicativo de recambio de membrana celular) y la cretina (indicativo de metabolismo energético).[16]

En base a esta información, cada vez más se considera que para encontrar una solución para la prevención y cura de esta terrible condición, se hace necesario estudiar la estructura y el funcionamiento del cerebro en los niños que sufren un TEA. Es decir, y es algo que defienden los autores de este artículo científico, no puede verse el cerebro como una "caja negra", sino que se hace imprescindible aplicar todos los métodos clínicos, imagenológicos, neurofisiológicos, etcetera, disponibles para el estudio de la estructura y funcionamiento del cerebro en el TEA.

Con estos antecedentes, nuestro grupo desarrollado varios protocolos para evaluar la estructura y función del cerebro en una serie de niños autistas, en condiciones basales y en determinadas tareas cognitivas.

Métodos

Sujetos estudiados

En el presente estudio se incluyó un grupo de participantes diestros, 21 autistas, 13 (65%) hombres y 8 (35%) de 3 a 9 años de edad (70.3 ± 29.32 meses).

Los pacientes fueron seleccionados de la consulta de neurología ambulatoria infantil del Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, Cuba. Los autistas fueron evaluados clínicamente a ciegas por dos neurólogos infantiles, y diagnosticados con un trastorno del espectro autista, basados en los criterios del Manual DSM-V.[8] El estudio obtuvo la aprobación del comité de Helsinki del Instituto y los padres o tutores firmaron formularios de consentimiento informado. Cada niño autista presentó la tríada autista clásica de deficiencias en la interacción social, la comunicación y la imaginación,[8-9] con las funciones verbales relativamente intactos y con un coeficiente intelectual de 85.[15] Ninguno de los participantes presentó síntomas de epilepsia u otras anormalidades neurológicas que las directamente relacionadas con el autismo. Cada participante estaba libre de tratamiento de drogas.

Los criterios de inclusión para el grupo de control se basaron en: una historia sin incidencias ni prenatales, perinatales y ni neonatales; no trastornos de la conciencia, sin antecedentes de enfermedad del sistema nervioso central o periférico, no antecedentes traumas craneales, episodios convulsivos, cefalea, enuresis después de cuatro años, tics, tartamudeo, pavor nocturnus, o cualquier trastorno psiquiátrico, de la conducta, o trastorno relacionado con el uso de drogas. Todos los niños mostraron el rendimiento académico normal. Los individuos fueron excluidos del grupo de control si alguna actividad punta onda estaba presente en el EEG.

Conectividad anatómica

Adquisición de las imágenes de resonancia magnética (IRM) y pre-procesamiento

Todas las imágenes fueron adquiridas mediante un equipo de IRM Siemens Sinfónica de 1.5 T (Erlangen, Alemania), utilizando un esquema estándar dirección del gradiente de difusión (doce imágenes de difusión ponderada y ab = 0 imagen), los datos DW-RM fueron adquiridos utilizando una secuencia EPI solo tiro. Dos conjuntos intercalados de 25 cortes de 6 mm de espesor con un factor de distancia de 100% fueron adquiridas para formar un volumen de 50 cortes contiguos de espesor de 3 mm que abarcaba todo el cerebro para cada sujeto. Los parámetros de adquisición fueron: b = 1,200 s / mm2; FOV = 256 × 256 mm2; matriz de adquisición = 128 × 128; que corresponde a una 'en el plano' resolución espacial de 2 × 2 mm2; TE / TR = 160 ms / 7,000 ms. La adquisición mencionada anteriormente se repitió 5 veces para mejorar la relación señal a ruido (SNR). Con el fin de mejorar la calidad EPI, de magnitud y de diferencia de fase imágenes de una secuencia de asignación de campos eco de gradiente T2 fueron adquiridos con TE = 7.71 ms y 12.47 ms. Además, una secuencia 3D de alta resolución ponderada en T1 pulso MPRAGE que cubre todo el cerebro fue adquirida con los siguientes parámetros: 160 cortes sagitales contiguos de 1 mm de espesor; en el plano FOV = 256 × 256 mm2, y la matriz de tamaño 256 × 256 que arroja una resolución espacial de 1 × 1 × 1 mm3. El tiempo de eco, tiempo de repetición, y tiempo de inversión se establecieron para TE / TR / Ti = 3.93 ms / 3,000 ms / 1,100 ms con un ángulo flip FA = 15°. Volúmenes MPRAGE fueron espacialmente normalizada a la plantilla T1-MNI utilizando el enfoque de segmentación unificada, disponible en SPM8 (http://fil.ion.ulc.ac.uk/spm).

Cálculo de la conectividad anatómica según la Teoría de Grafo

El marco gráfico utilizado aquí ha sido ampliamente descrito por Iturria *et al.*[17-18] El volumen cerebral se representa como un gráfico ponderado no dirigido G en el que los nodos N corresponden a Atlas-definidas las regiones y los arcos de las actividades conjuntas a las conexiones que los unen. El atlas se ha co-registrado en los mapas cerebrales de tipo en el espacio y segmentado en 90 regiones, con la plantilla anatómica marcada correspondiente al Atlas AAL desarrollado por el Instituto Neurológico de Montreal (http://www.mni.mcgill.ca/) y el IBASPM caja de herramientas (disponible en http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#IBASPM). Por lo tanto, las propiedades topológicas de las redes cerebrales anatómicas se definieron sobre la base del gráfico binario 90 x 90 G.

Un algoritmo iterativo de fibra "streamline-tractography" fue empleado para encontrar la trayectoria más probable de conexión voxels de las superficies de las áreas anatómicas correspondientes.[11] La trayectorias superiores a 20 mm y por debajo de 500 mm de longitud y un umbral de curvatura de ± 90o fueron utilizados para generar la matriz de conectividad para cada sujeto.

Se construyeron además matrices que indicaban la probabilidad de conexión (PDC) entre 110 estructuras de la sustancia gris cerebral. LA PDC indica que al menos dos áreas al están conectadas por una fibra nerviosa. Entonces, el cerebro se modela como un gráfico no dirigido ponderado con continuos dados por la matriz PDC. Pueden además entonces calcularse la densidad, probabilidad, y fuerza globales de las conexiones de las estructuras.

Los pacientes fueron estudiados mediante la técnica de espectrocopía por IRM (1H-MRS), tal como se describe en otra publicación. Los datos de la IRM y de 1H-MRS se registraron con equipo de RM de 1,5 Tesla (Magnetom Symphony, Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemania). La 1H-MRS se obtuvo con la secuencia la secuencia PRESS, y voxel único utilizando un TE de 135 milisegundos y un TR de 1500 milisegundos. Se obtuvieron espectros de protones con supresión del agua, y usando una secuencia de estimulación eco (stimulated echo acquisition mode sequence) de modo de adquisición de eco estimulado (vapor). Los espectros se obtuvieron a partir de 2 x 2 x 2 volúmenes cm de interés en regiones parietales de ambos hemisferios cerebrales. Aunque otros metabolitos fueron también evaluados, sólo se incluyeron en esta relaciones las concentraciones de los metabolitos NAA y Cre, y se calculó la relación NAA / Cre (normalized N-Acetilaspartate).

Conectividad funcional: cálculo de coherencia del EEG

El EEG se registró a partir de 19 localizaciones de electrodos sobre el cuero cabelludo de acuerdo con el sistema de 10-20: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, P3, P4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz y Pz. El registro se realizó mediante el sistema de EEG digital (Medicid -05, Neuronic, SA). Se emplearon registros monopolares, usando los lóbulos de la oreja como referencia. Los parámetros de registro del EEG fueron: ganancia 20,000, filtros de paso de banda 0.1-70 Hz, filtro "notch" a 60 Hz, y nivel de ruido de 2 μV (media cuadrática), frecuencia de muestreo de 200 Hz, y la impedancia del electrodo - piel nunca superior a 5 KΩ.

El EEG se registró a partir de 19 localizaciones de electrodos sobre el cuero cabelludo de acuerdo con el sistema de 10-20: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, P3, P4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz y Pz. El registro se realizó mediante el sistema de EEG digital (Medicid -05, Neuronic, SA). Se emplearon registros monopolares, usando los lóbulos de la oreja como referencia. Los parámetros de registro del EEG fueron: ganancia 20.000, filtros de paso de banda 0.1-70 Hz, filtro " notch" a 60 Hz, y nivel de ruido de 2 μV(media cuadrática), frecuencia de muestreo de 200 Hz, y la impedancia del electrodo - piel nunca superior a 5 KΩ.

La función de coherencia cuadrática19 se calculó como el espectro cruzado, normalizado por los espectros de potencia de dos derivaciones, según la expresión:

$$Coh_{L1L2}(\omega) = \frac{\left|C_{L1L2}(\omega)\right|^2}{P_{L1L1}(\omega)\ P_{L2L2}(\omega)}$$

donde "C" es el espectro de la serie temporal EEG; "L1" es uno de las dos derivaciones de EEG; "L2" es el orden de la derivación ; "PL1L1" y "PL2L2" son los espectros de potencia de ambas series de tiempo EEG. La función de Matlab "mscohere.m", fue utilizada en nuestro programa elaborado en Matlab. Los segmentos de EEG fueron definidos, incluyendo 1.024 muestras con un sobrelapamiento de 50 % y de 512 muestras. Por último, se incluyeron 12 segmentos (12,288 muestras, 61,44 segundos). A cada uno se aplicó una ventana Hann para el cálculo de las estimaciones espectrales de potencia de las derivaciones de EEG individuales, mediante el periodograma de Welch. El método para calcular la resolución espectral y las diferentes bandas de EEG es la misma que se ha descrito previamente para el análisis espectral del EEG.

Los valores de coherencia para las frecuencias discretas correspondientes a cada banda de EEG se promediaron para su posterior análisis estadístico, con previa transformación Zeta Fisher. Detalles sobre la metodología aplicada se puede encontrar "elsewhere".[5]

Se consideraron cuatro agrupaciones de las derivaciones del EEG para el cálculo de la coherencia: Coherencia Inter-hemisférica, intra-hemisférica largas , transversal intra-hemisférica, intra-hemisféricas cortas.[19]

Para los cálculos de la coherencia del EEG se consideraron 3 condiciones experimentales. Durante la primera, los participantes observaron que el centro de un monitor de TV cerrada con un punto de color verde en el centro de la pantalla. Los participantes fueron instruidos para fijar el punto tratando de no cambiar su mirada o mover la cabeza o cualquier otra parte del cuerpo. Esta parte de la sesión experimental fue nombrada BASAL, y tuvo una duración de al menos 10 minutos, durante los cuales se obtuvieron muestras de tiempo de EEG de no menos de 65 segundos. Más tarde, se les presentó a los participantes un dibujo animado popular para los niños en Cuba durante aproximadamente 5 minutos. Esta sección experimental se refirió como "el vídeo y el audio" (V-A). Durante la tercera y última sección, que también duró aproximadamente 5 minutos, la banda de sonido de dibujos animados fue silenciada. El audio siempre fue silenciado en un momento seleccionado específico de la historia de la historieta, asegurando que la presentó audio en segmentos de audio-off eran los mismos para todos los sujetos. Esta sección se refiere como "vídeo sin audio" (VwA).[5]

Resultados

En la Figura 1 se muestra una matriz de PDC, en la que se compara un sujeto normal y un niño autista. Se puede observar cómo existe una conexión aumentada en estructuras localizas cercanamente, lo que indica una sobreconectividad local en el niño autista.

No obstante, en la Figura 2 se muestra como desde un pista de vista global, se encuentra una menor de la densidad, probabilidad, y fuerza de las conexiones (subconnectivity) para las redes de media y larga distancia, al calcularse un "grand average" para estas variables en los niños con TEA.

En la Figura 3 se presenta el "grand average" de la anisotropía fraccional (AF) medida en los tractos Fascículo Longitudinal Superior (FLS), Fascículo Longitudinal Inferior (FLI), y Arquatus (Arq), comparando los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo. Se muestra que para los fascículos FLS y Arq existe una AF significativamente mayor en el hemisferio cerebral derecho en comparación con el izquierdo.

En la Figura 4, se presenta en el panel superior una comparación de la concentración de la concentración del NAA/Cr (normalized N-Acetilaspartate) entre los hemisferios cerebrales izquierdo vs. derecho, en los niños autista. Se demuestra una concentración significativamente menor del NAA/Cr en el hemisferio izquierdo. En el panel inferior se muestra el cálculo de la correlación entre la FA y la concentración del NAA/Cr para ambos hemisferios cerebrales. Llama la atención que en hemisferio izquierdo se demuestra una correlación significativa positiva, mientras que en el hemisferio derecho la correlación significativa negativa.

En la Figura 5 se presenta una vista frontal de un estudio de tractografía del cerebro en un niño autista. Se puede apreciar una disminución del número y concentración de tractos nerviosos en el hemisferio derecho.

En cuanto a los resultados de la coherencia del EEG, los pacientes con TEA en general presentaron valores de coherencia significativamente incrementados para todas las bandas de EEG y para ambos hemisferios, en comparación con el grupo control. Por otro lado, para los cuatro tipos de cálculos de coherencia, tanto los niños con autismo, como los controles, tendieron a mostrar valores de coherencia reducidos para las condiciones V-A y VwA en comparación con la condición de registro basal. Sin embargo, el hallazgo más interesante fue que al comparar las dos condiciones experimentales, V-A vs. VwA, no se encontraron diferencias significativas para el grupo control, pero en el grupo TEA la condición VwA, en comparación con V-A, tenía una tendencia a mostrar menores valores de coherencia en el hemisferio derecho. No se encontraron estas diferencias de coherencia para el grupo TEA en el registro basal, pues las diferencias significativas sólo aparecieron cuando se compararon V-A vs. VwA.

Figura 1. Muestra una matriz de PDC, en la que se compara un sujeto normal y un niño autista.

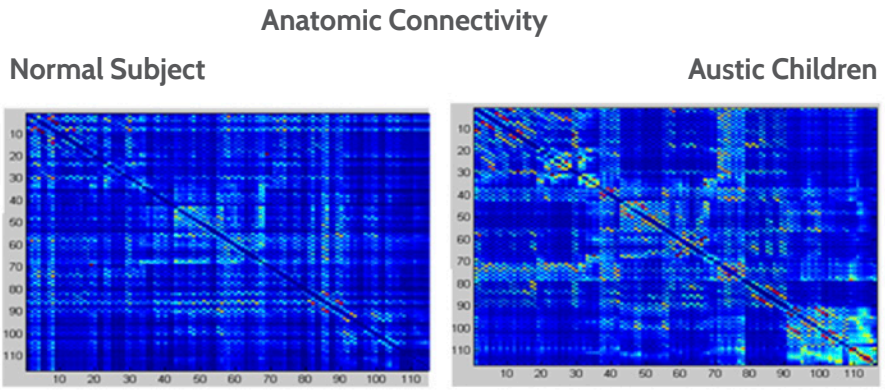


Figura 2. Muestra como desde un pista de vista global, se encuentra una menor de la densidad, probabilidad, y fuerza de las conexiones (subconnectivity) para las redes de media y larga distancia.

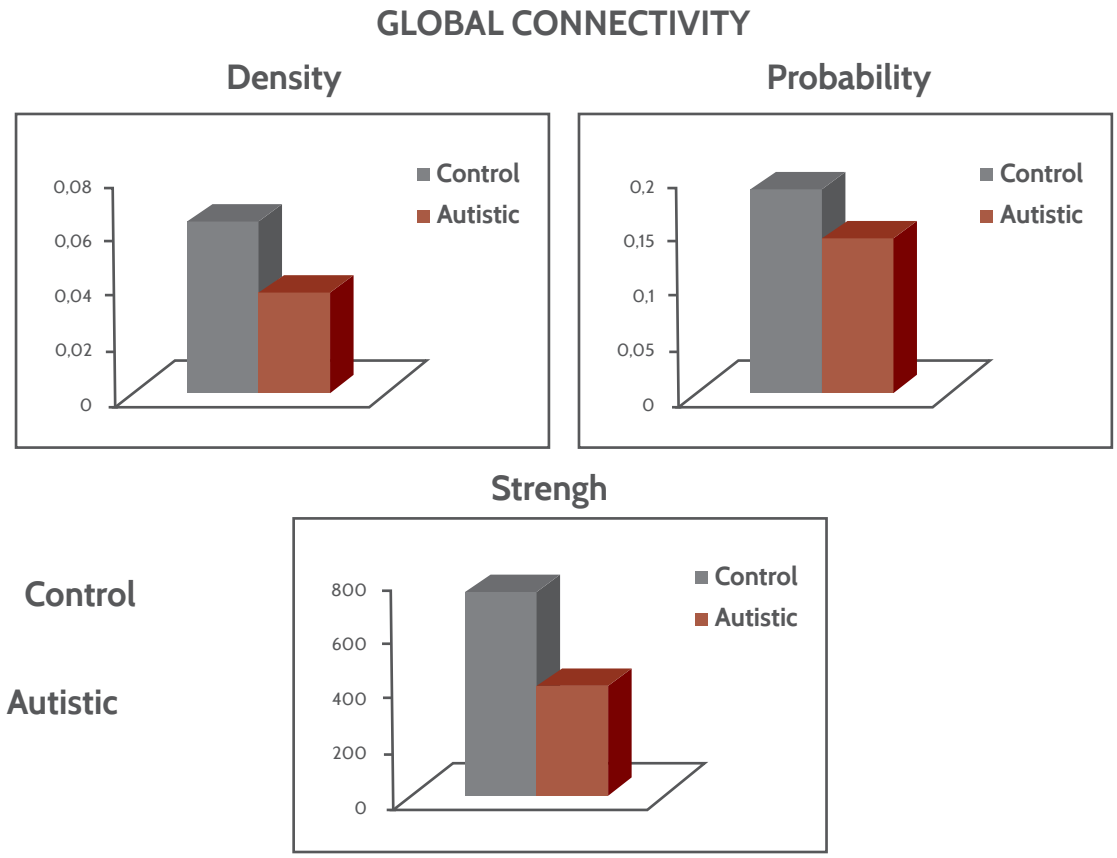


Figura 3. El "grand average" de la anisotropía fraccional (AF) medida en los tractos Fascículo Longitudinal Superior (FLS), Fascículo Longitudinal Inferior (FLI), y Arquatus (Arq), comparando los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo.

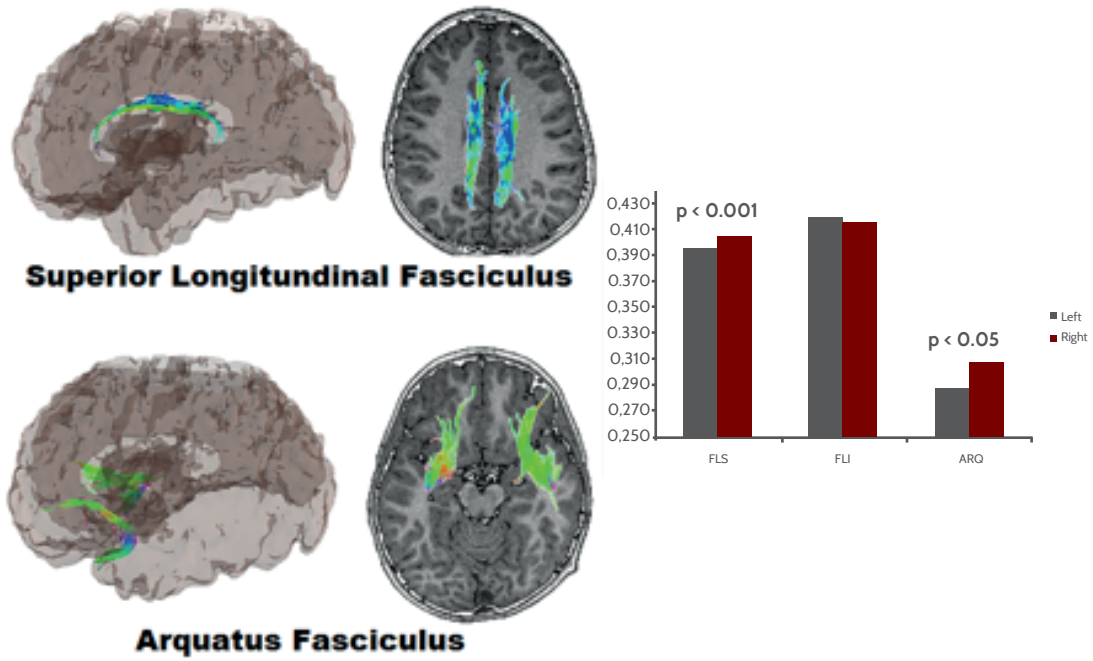


Figura 4. En el panel superior una comparación de la concentración de la concentración del NAA/Cr (Normalized N-Acetil Aspartate) entre los hemisferios cerebrales izquierdo vs. derecho, en los niños autistas. Se demuestra una concentración significativamente menor del NAA/Cr en el hemisferio izquierdo. En el panel inferior se muestra el cálculo de la correlación entre la FA y la concentración del NAA/Cr para ambos hemisferios cerebrales.

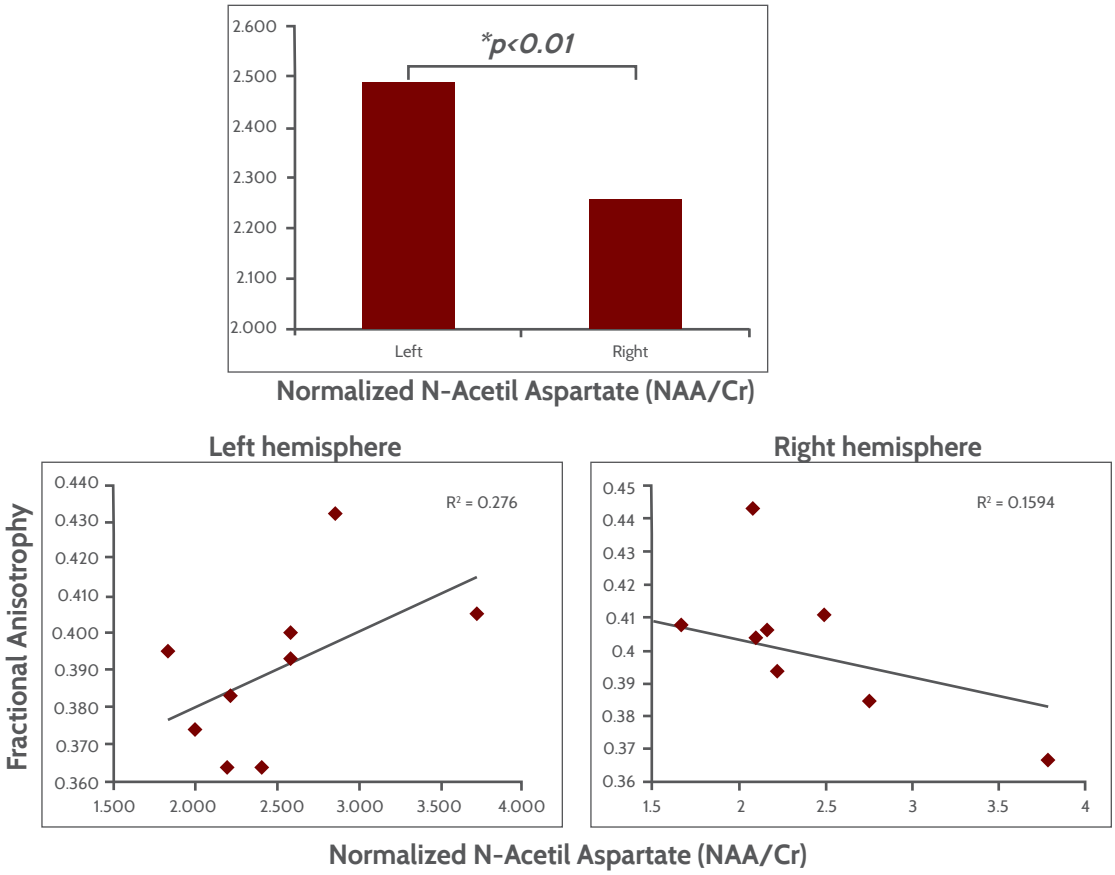
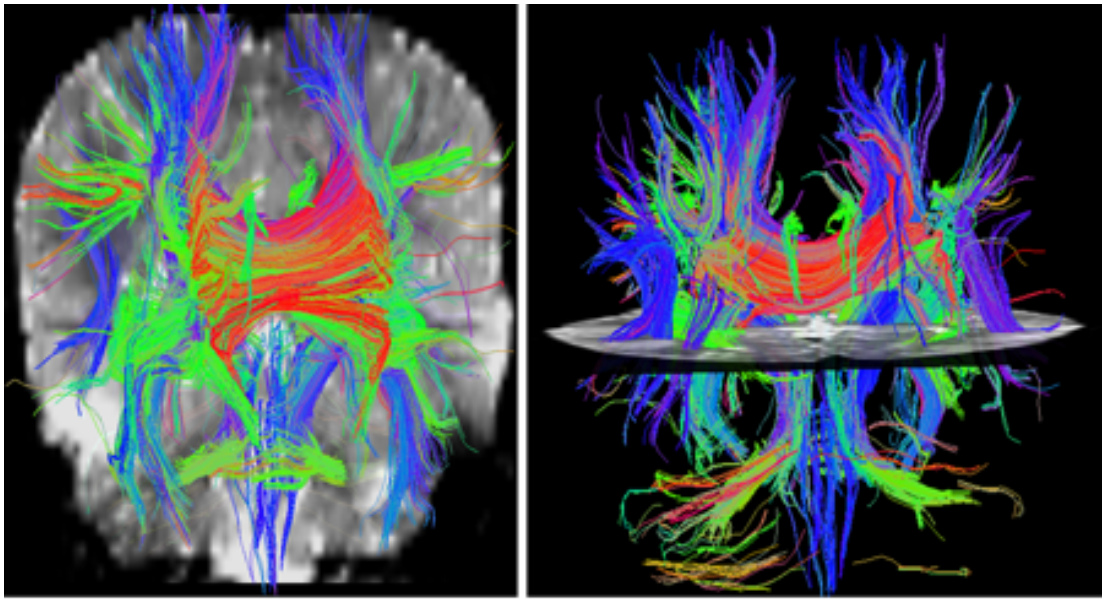


Figura 5. Vista frontal de un estudio de tractografía del cerebro en un niño autista. Se puede apreciar una disminución del número y concentración de tractos nerviosos en el hemisferio derecho.



Discusión

En los últimos años, se ha apreciado un interés creciente en la evaluación tanto de la CA como la CF en el autismo.[20,21] Al tener en cuenta que la activación generalizada de las áreas del cerebro se produce durante el procesamiento consciente, es plausible la hipótesis de que los patrones de sincronización entre las regiones del cerebro en las personas con autismo en el estado de reposo o durante la ejecución de las diferentes tareas difieren de las de los sujetos sanos de control.[5,15] Por lo tanto, es crucial para estudiar la relación entre el AC y FC, para evaluar la disfunción de la red neural en el autismo.

Conceptualmente, se puede diferenciar entre conectividad local en uniones neurales y conectividad a larga distancia entre diferentes regiones cerebrales funcionales. Por otro lado, se puede distinguir conectividad estructural o física asociada a las sinapsis y a los tractos de conectividad funcional o computacional relacionada con la transmisión de información.[5,22]

La primera referencia sobre el déficit de conectividad funcional en los TEA fue publicada por Horwitz *et al* en 1988,[23] , pero en los últimos años se ha observado un creciente interés en cuanto a considerar que el autismo constituye un modelo especial para el estudio tanto de CA como la funcional.[5] En 2004, Just *et al.* defendieron la 'teoría de subconectividad' (underconnectivity theory), argumentando que el autismo es un trastorno cognitivo y neurobiológico asociado a una carencia de funcionalidad del sistema de circuitos, resultando un déficit de integración neural y cognitiva de la información.[24] Posteriormente, esta teoría ha sido confirmada por distintos grupos de autores, que han obtenido correlaciones funcionales entre dos regiones cerebrales menores a las esperadas al realizar determinadas tareas.[25] Sin embargo, para otros autores el TEA se asocia a un problema de sobreconectividad neural (overconnectivity theory).[26]

Según nuestros resultados se pudo demostrar la presencia de una sobreconectividad en redes locales, cercanas anatómicamente, con el cálculo de matrices de conectividad según la Teoría Grafo. Sin embargo, cuando se calcularon los valores de densidad, probabilidad, y fuerza de conexión para redes distantes (conectividad global), se pudo apreciar una disminución de estos parámetros en los niños con TEA.

Se ha sugerido que en el autismo podría implicar aumentos anormales en la conectividad de corta distancia, especialmente en las regiones del cerebro que median lenguaje de orden superior, cognitivo, social, y funciones emocionales.[27-28] La sobreconectividad local pudiera relacionarse con los hallazgos de variados estereotipos de comportamiento, y déficits cognitivos en tareas de generalización y una discriminación superior en determinadas actitudes conductuales, como pudiera ser el cálculo aritmético en el síndrome Asperger. Los adolescentes con TEA que presentan elevada conectividad funcional entre la corteza cingulada posterior y varias regiones, como los lóbulos temporales, la circunvolución parahipocampal derecha y la circunvolución frontal superior en estado de reposo, manifiestan importantes deficiencias en comunicación verbal y no verbal. Asimismo, una alta conectividad funcional entre la corteza cingulada posterior y la circunvolución parahipocampal se asocia con conductas restrictivas y repetitivas más graves. Estas conductas también se asocian a un incremento de la conectividad funcional entre la corteza cingulada anterior y los campos oculares frontales.[22]

Por otro lado, la subconectividad en los TEA pudiera ofrecer la explicación de los trastornos en tareas que requieran de la coordinación o integración de regiones cerebrales separadas anatómicamente, con una demanda de integración funcional elevada. O sea, este modelo pudiera explicar las alteraciones cognitivas que indican en el TEA un déficit en el procesamiento de integración.[22,29] Los hallazgos presentados por un número importante de trabajos son inconsistentes con este modelo. Incluso varios estudios obtienen una mezcla de resultados de incremento y disminución de densidades de sustancia blanca en diversas áreas cerebrales y en relación con distintos rangos de edad.[30] A pesar de

las inconsistencias en los hallazgos DTI en los niños con TEA más pequeños, la tendencia general es que en niños mayores y adolescentes predomina un decremento de la integridad de la sustancia blanca en relación con los controles. Este decremento persiste en la edad adulta, posiblemente constituyendo la base biológica de la disminución de conectividad funcional en los pacientes adultos con TEA.[22]

Otro hallazgo muy interesante, según nuestros resultados, fue la asimetría inter-hemisférica para el fascículo longitudinal superior y el arquato, con un aumento de la anisotropía fraccional a lo largo de ambos fascículos en el hemisferio derecho. El fascículo longitudinal superior está constituido por largos haces bi-direccionales que conectan las regiones anteriores y posteriores del cerebro. Cada haz de fibras de asociación conecta los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital. El fascículo arquato es un haz de axones que forma parte del fascículo longitudinal superior, y conecta bidireccionalmente las cortezas temporales caudal y la parietal inferior al lóbulo frontal.[31]

Dicho aumento de la anisotropía en el hemisferio derecho se pudiera por una sobreconectividad local de las estructuras vecinas lo largo de dichos fascículos. Otros autores han reportado un aumento de los parámetros de la imagen del tensor de difusión en el FLS, particularmente pronunciados en el hemisferio cerebral izquierdo, en el lóbulo temporal en niños con trastorno del lenguaje.[31] Wan *et al*, al estudiar la estructura de la sustancia blanca del fascículo arquato relacionada con el lenguaje mediante imágenes de tensor de difusión encontraron en 4 de 5 niños autistas una asimetría derecha-izquierda (mayor en el lado derecho).[31] Estos resultados indican la necesidad de continuar el estudio de los distintos fascículos y haces en el TEA mediante técnicas de tensor de difusión, anisotropía y tractografía.

Otro resultado muy interesante fue el hallazgo de una disminución significativa de NAA en el estudio por espectroscopia de resonancia magnética de protones (1H-MRS) en el hemisferio derecho, comparado con el hemisferio izquierdo. Este resultado se relaciona con el hallazgo de una correlación positiva significativa de la concentración de NAA/Cr con la anisotropía fraccional en el hemisferio izquierdo, mientras que en el hemisferio derecho dicha correlación fue negativa. Como se ha enfatizado, el NAA es una medida de la integridad y función neuronal, y Para reducir la variabilidad intra e interindividual en medidas de MRS, relaciones de área de pico también se calculan para, NAA/Cre. De este modo se mejora la mejora la eficiencia y sensibilidad de la MRS.

Debemos enfatizar que en este estudio se utilizó una técnica univóxel para el cálculo de la 1H-MRS, a nivel de ambas regiones parietales. Este hallazgo indica una reducción de la integridad la función neuronal en región parietal derecha. En tareas que requieren la integración del procesamiento espacial y la comprensión del lenguaje, se aprecia una disminución de la conectividad funcional entre las áreas del lenguaje frontales y las regiones del procesamiento espacial parietales.[32] Diversos autores han reportados distintos resultados en este campo. Kubas *et al*. demostraron valores reducidos de NAA/CR en ambos lóbulos frontales, pero no encontraron diferencias significativas al comparar los hemisferios izquierdo *vs.* derecho. En tareas que requieren la integración del procesamiento espacial y la comprensión del lenguaje, se aprecia una disminución de la conectividad funcional entre las áreas del lenguaje frontales y las regiones del procesamiento espacial parietales.[33] Cauda *et al*., basados en estudios de imagen de morfometría y tensor de difusión en voxels encontraron correlaciones topológicas estadísticamente significativas entre la sustancia gris y blanca. La mayoría de las correlaciones fueron negativas, bilateralmente, pero con una mayor prevalencia en el hemisferio derecho.[34] Por supuesto, que la aplicación de una metodología multivoxel para el evaluar el TEA mediante la técnica de 1H-MRS permitiría estudiar los metabolitos en áreas extendidas en todo el cerebro.[27]

Los reportes de anomalías anatómicas en el TEA son variadas. Haar *et al*. empleando métodos de análisis volumétricos, medidas de espesor y superficie en más de 180 áreas del cerebro encontraron volúmenes ventriculares más grandes, disminución

del volumen del cuerpo callosos, y aumento del espesor en varias áreas corticales.[35]

La presencia de asimetría en los hemisferios cerebrales humanos se puede detectar tanto a escalas macroscópicas y microscópicas. La expansión horizontal de la superficie cortical durante el desarrollo (dentro de cerebros individuales), y a través del tiempo evolutivo (entre especies), es en gran parte debido a la proliferación y el espaciamiento de las columnas verticales microscópicas de células que forman la corteza.[22]

Se han reportado alteraciones en la organización de las minicolumnas corticales en el TEA. En los niños autistas ocurre un crecimiento excesivo anormal del cerebro, que concluye en gran parte antes del final del segundo año de vida. Courchesne *et al*. han hecho hincapié en que a los 2 a 3 años de edad, el 90 % de los niños autistas tenían volúmenes cerebrales que excedían los promedios de sujetos controles. Los niños autistas presentan un aumento del volumen de la sustancia gris y blanca en los lóbulos frontales y temporales, con anomalías de las trayectorias de las redes de la sustancia blanca. Esta evidencia sugiere la posibilidad de que las mismas regiones que experimentan la mayor cantidad de sobrecrecimiento temprano también muestran las mayores aberraciones en la sustancia blanca, con aumentos anormales en las regiones frontales y temporales y con el incremento concomitante del tamaño de la sustancia gris en regiones parietales, occipitales y lóbulos temporales superior e inferior. Encontraron un tamaño normal en las minicolumna en un niño de 3 años, uno de los casos de autismo de menor edad, estudiado *post-mortem*.[36]

Esto ha dado lugar a una nueva hipótesis: el desarrollo temprano del cerebro en el autismo se caracteriza por dos fases con relación al crecimiento del cerebro:[36] sobrecrecimiento temprano del cerebro en el comienzo de la vida y la lentificación o detención del crecimiento durante la primera infancia. En algunos casos una tercera fase, la degeneración, pueden estar presente en algunas regiones del cerebro en la adolescencia.[37] Sin embargo, también se ha sugerido que sobrecrecimiento temprano del cerebro no es omnipresente en todo el cerebro, pues algunas regiones y estructuras muestran el crecimiento excesivo mientras que otros no lo hacen.[36]

Más recientemente, Hadjikhani *et al*. han detallado un mapa cortical que muestra cortezas delgadas en regiones parietales, temporales, y frontales en adolescentes con autismo. Curiosamente, estas regiones incluyen el sistema de neuronas espejo, que se ha planteado como una nueva hipótesis en la generación del autismo.[38]

Con relación a nuestros hallazgos de la CF mediante el cálculo de la coherencia del EEG, en general, y para los cuatro tipos de cálculos de coherencia, tanto los niños con autismo, como los controles, tendieron a mostrar valores de coherencia reducidos para las condiciones V-A y VwA en comparación con la condición de registro basal. Sin embargo, el hallazgo más interesante fue que al comparar las dos condiciones experimentales, V-A vs. VwA, no se encontraron diferencias significativas para el grupo control, pero en el grupo TEA la condición VwA, en comparación con V-A, tenía una tendencia a mostrar menores valores de coherencia en el hemisferio derecho. No se encontraron estas diferencias de coherencia para el grupo TEA en el registro basal, pues las diferencias significativas sólo aparecieron cuando se compararon V-A vs. VwA.[5]

Numerosas investigaciones han afirmado que los niños con autismo muestran una tendencia a responder a un solo aspecto de una información multisensorial. Por lo tanto, varios autores han afirmado que los niños autistas tienen un bajo nivel de integración audio-visual, y la mayoría de los autores informan que los niños con autismo muestran mayor facilidad para la integración de las informaciones somatosensoriales y visuales sobre la auditiva.[39]

En cuanto a los estímulos auditivos, varios autores han sugerido que en el autismo ocurre un trastorno de discriminación auditiva cortical en etapas preconscientes, jugando un papel crucial en el procesamiento anómalo de las informaciones sensoriales auditivas.[40] Por lo tanto, aunque en el autismo la integración multisensorial es común, el procesamiento de la información auditiva está más

afectado comparado con la información visual.[41] Por lo tanto, podríamos especular que nuestros resultados del análisis espectral y de coherencia en los niños autistas al comparar las condiciones V-A vs. VwA, están relacionados con un deterioro de la integración sensorial auditivo-visual, lateralizado al hemisferio derecho.

Conclusión

En la fisiopatología del TEA puede coincidir un exceso de conectividad local, con un déficit de conectividad a media y larga distancia, quizás como consecuencia de alteraciones en la eliminación o formación de sinapsis. Por tanto, el estudio de tanto la CA (mediante técnicas de fMRI), como la CF, en el autismo, tanto en condiciones basales, como con la presentación de tareas cognitivas de distinto grado de complejidad, constituyen estudios que han marcado y marcarán investigaciones cruciales para comprender los trastornos que caracterizan al TEA, como son dificultades de la interacción social, alteraciones del lenguaje, variados estereotipos de comportamiento, y déficits cognitivos.

Para prevenir y curar el TEA, el cerebro no puede verse como una "caja negra". El estudio de esta terrible condición es un reto para las neurociencias.

Conflicto de intereses
Los autores declaran ausencia de conflictos de intereses.

Fuentes de financiamiento
G.L. financiado por medio de juegos de Kamea-Dor-Bet, Estado de Israel y por el Children's Autism Hope Project, Gilbert, AZ, USA

Referencias

1. Sheikhani A, Behnam H, Mohammadi MR, *et al*. Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *J Med Syst.* 2012; 36.
2. Naranjo-Álvarez RJ. El autismo.Generalidades, neurobiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana.* 2011; 8: 1-18.
3. Volkmar FR, McPartland JC. From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014; 10: 193-212.
4. Lyons V, Fitzgerald, M. Asperger (1906-1980) and Kanner (1894-1981), the two pioneers of autism. *J Autism Dev Disord.* 2007; 37:2022-2023.
5. Machado C, Estevez M, Leisman G, *et al*. qEEG Spectral and Coherence Assessment of Autistic Children in Three Different Experimental Conditions. *J Autism Dev Disord.* 2015; 45: 406-424.
6. Levy F. The autism spectrum disorder 'epidemic': need for biopsychosocial formulation. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014; 48: 91-92.
7. Wingate M, Kirby RS, Pettygrove S, Cunniff C, Schulz E, Ghosh T, Robinson C, Lee LC, Landa R, Constantino J, Fitzgerald R. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. MMWR *Surveillance Summaries.* 2014; 63(2).
8. Kulage KM, Smaldone AM, Cohn EG. How will DSM-5 affect autism diagnosis? A systematic literature review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44: 1918-1932.
9. Baron-Cohen S Belmonte MK. Autism: a window onto the development of the social and the analytic brain. *Annu Rev Neurosci.* 2005; 28:109-126.
10. Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science.* 2005; 310: 819-823.
11. Best CS, Moffat VJ, Power MJ, *et al*. The boundaries of the cognitive phenotype of autism: theory of mind, central coherence and ambiguous figure perception in young people with autistic traits. *J Autism Dev Disord.* 2008; 38: 840-847.
12. Hill, EL, Frith, U. Understanding autism: insights from mind and brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003; 358: 281-289.
13. Tye C, Bolton P. Neural connectivity abnormalities in autism: insights from the Tuberous Sclerosis model. *BMC Med.* 2013; 11: 55.
14. Peters JM, Taquet M, Vega C, *et al*. Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: a graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC Med.* 2013; 11: 54.
15. Charman T, Pickles A, Simonoff E, *et al*. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med.* 2011; 41: 619-627.
16. Golomb BA, Erickson LC, Scott-Van Zeeland AA, *et al*. Assessing bioenergetic compromise in autism spectrum disorder with 31P magnetic resonance spectroscopy: preliminary report. *J Child Neurol.* 2014; 29: 187-193.
17. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, *et al*. Epidemic spreading model to characterize misfolded proteins propagation in aging and associated neurodegenerative disorders. *PLoS Comput Biol.* 2014; 10: e1003956.
18. Iturria-Medina Y. Anatomical brain networks on the prediction of abnormal brain states. *Brain Connect.* 2013; 3: 1-21.
19. Coben R, Clarke AR, Hudspeth W, *et al*. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119.
20. Hutsler JJ, Casanova MF. Cortical Construction in Autism Spectrum Disorder: Columns, Connectivity and the Subplate. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015. doi: 10.1111/nan.12227.
21. Chien, HY Lin HY, Lai MC, *et al*. Hyperconnectivity of the Right Posterior Temporo-parietal Junction Predicts Social Difficulties in Boys with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res.* 2015.doi: 10.1002/aur.1457.
22. Palau-Baduell, M, Salvado-Salvado, B, Clofent-Torrento, M, *et al*. [Autism and neural connectivity]. *Rev Neurol.* 2012; 54 Suppl 1: S31-S39.
23. Horwitz B, Rumsey JM, Grady CL, *et al*. The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch Neurol.* 1988; 45: 749-755.

24. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, *et al*. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain.* 2004; 127: 1811-1821.
25. Hughes JR. Autism: the first firm finding = underconnectivity? *Epilepsy Behav.* 2007; 11: 20-4.
26. Rudie JD, Dapretto M. Convergent evidence of brain overconnectivity in children with autism? *Cell Rep.* 2013; 5: 565-66.
27. Belmonte, MK, Gomot, M, and Baron-Cohen, S. Visual attention in autism families: 'unaffected' sibs share atypical frontal activation. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010; 51.
28. Just MA, Keller TA, Malave VL, *et al*. Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012; 36:1292-1313.
29. Yamada, T, Ohta, H, Watanabe, H, *et al*. Functional alterations in neural substrates of geometric reasoning in adults with high-functioning autism. *PLoS One.* 2012; 7.
30. Ohta H, Yamada T, Watanabe H, *et al*. An fMRI study of reduced perceptual load-dependent modulation of task-irrelevant activity in adults with autism spectrum conditions. *Neuroimage.* 2012; 61:1176-1187.
31. Chang EF, Raygor KP, Berger MS. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *J Neurosurg.* 2015; 122: 250-261.
32. Hellendoorn A, Wijnroks L, van Daalen E, Dietz C, Buitelaar JK, Leseman P. Motor functioning, exploration, visuospatial cognition and language development in preschool children with autism. *Res Develop Disabil.* 2015; 39: 32-42.
33. Kubas B, Kulak W, Sobaniec W, *et al*. Metabolite alterations in autistic children: a 1H MR spectroscopy study. *Adv Med Sci.* 2012; 57: 152-156.
34. Cauda F, Costa T, Palermo S, *et al*. Concordance of white matter and gray matter abnormalities in autism spectrum disorders: a voxel-based meta-analysis study. *Hum Brain Mapp.* 2014; 35: 2073-2098.
35. Haar S, Berman S, Behrmann M, *et al*. Anatomical Abnormalities in Autism? *Cereb Cortex.* 2014, pii: bhu242
36. Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. Curr Opin *Neurobiol.* 2005; 15: 225-230.
37. Buxhoeveden DP, Semendeferi K, Buckwalter J, *et al*. Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006; 32: 483-491.
38. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, *et al*. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. Cereb Cortex 2006; 16: 1276-1282.
39. Allen ML. Brief report: decoding representations: how children with autism understand drawings. *J Autism Dev Disord.* 2009; 39: 539-543.
40. Russo N, Foxe JJ, Brandwein AB, *et al*. Multisensory processing in children with autism: high-density electrical mapping of auditory-somatosensory integration. *Autism Res.* 2010; 3: 253-267.
41. Foss-Feig JH, Kwakye LD, Cascio CJ, *et al*. An extended multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders. *Exp Brain Res.* 2010; 203: 381-389.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2017; 18(4): 30-45
www.revmexneuroci.com

Diseño por:

Design Cortex
designcortex.mx